
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Die Synthese von Referenzsubstanzen
für die
wirkungsbezogene Analytik
von Östrogenen in der Umwelt**

von
Ursula Bitterer
aus
Schwabmünchen

2001

Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 13 Abs. 3 bzw. 4 der Promotionsordnung vom 29. Januar 1998 von Herrn Prof. Dr. H. Langhals betreut.

Ehrenwörtliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig, ohne unerlaubte Hilfe angefertigt.

München, am 28. Februar 2001

.....
Ursula Bitterer

Dissertation eingereicht am 28. Februar 2001

1. Gutachter Prof. Dr. H. Langhals

2. Gutachter Prof. Dr. R. Grashey

Mündliche Prüfung am 30. März 2001

Danksagung

Diese Arbeit entstand in der Zeit von Februar 1997 bis Februar 2001 am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Prof. Dr. H. Langhals, dem ich an dieser Stelle für seine wissenschaftliche und persönliche Betreuung danken möchte. Besonderen Dank schulde ich ihm dafür, dass er mir nach vielen Jahren der Pause ohne Vorbehalte die Möglichkeit zum Wiedereinstieg gab.

Weiterhin möchte ich auch allen Mitgliedern des Instituts danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben:

Frau K. Becker für ihre engagierte und kompetente Mitarbeit,

Frau G. Käser und Herrn H. Schulz für die sorgfältige und zuverlässige Anfertigung der Elementaranalysen,

Herrn Dr. W. Spahl und Herrn R. Seidl für die Aufnahme der Massenspektren,

Herrn I. Brück für die Einwaagen und die schnelle Anfertigung der IR-Spektren und schließlich Herrn H. Huber und Herrn D. Stephenson für die problemorientierte Aufnahme der NMR-Spektren.

Bei Herrn Dr. M. Seifert vom Arbeitskreis Prof. Dr. B. Hock an der TU München möchte ich mich für die Messungen der Kreuzreaktivitäten bedanken.

Bei Herrn M. Schäfer vom Arbeitskreis Prof. Dr.-Ing. O. Nuyken an der TU München bedanke ich mich für die zuverlässige Durchführung der Molekulargewichtsbestimmungen mittels Gelpermeationschromatographie.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen meinen Arbeitskollegen, die mich freundlich und immer hilfsbereit aufgenommen haben. Mein spezieller Dank richtet sich dabei an Herrn Dr. Harald Jaschke, der mir den Einstieg durch seine unermüdliche Hilfsbereitschaft enorm erleichterte. Des weiteren möchte ich mich bei Herrn Patrick Blanke bedanken, der zunächst im Rahmen seines Forschungspraktikums engagierte Mitarbeit leistete und später als Kollege ein stets freundlicher Ansprechpartner, vor allem in Computerfragen, war.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich schließlich bei denen bedanken, die mir durch ihre praktische und moralische Unterstützung überhaupt erst die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit gegeben haben. Es sind dies mein Mann und meine beiden Kinder, deren Verständnis und Geduld mich während des gesamten Verlaufs der Promotion begleiteten.

**Für
Gerd
Tobias und Julia**

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

1. Teil

1.	Einleitung	1
1.1	Endokrine Disruptoren	1
1.2	Chemische Strukturen östrogen wirksamer Substanzen	3
1.3	Wirkungsweisen von Östrogenen	5
1.4	Herkömmliche Verfahren zur Bestimmung endokriner Disruptoren	6
1.5	Der Enzyme-Linked Rezeptor Assay (ELRA)	8
1.6	Kreuzreaktivität	10
2.	Problemstellung	11
3.	Derivate von <i>trans</i>-Diethylstilbestrol	13
3.1	<i>trans</i> -Diethylstilbestrol als geeignete Konjugat-Komponente	13
3.2	Synthesekonzept für Carbonsäure-Derivate von <i>trans</i> -DES	14
3.3	Praktische Durchführung der Versuche	15
3.3.1	Darstellung der Carbonsäureester-Derivate von <i>trans</i> -DES	15
3.3.2	Darstellung der Carbonsäure-Derivate von <i>trans</i> -DES	17
3.3.3	Darstellung der Dicarbonsäurediester-Derivate von <i>trans</i> -DES	18
3.3.4	Trennung von Mono-und Diestern	20
3.4	Kreuzreaktivitäten	21
3.4.1	Werte der Carbonsäureester-Derivate von <i>trans</i> -DES	21
3.4.2	Werte der Carbonsäure-Derivate von <i>trans</i> -DES	22
3.4.3	Werte der Dicarbonsäurediester-Derivate von <i>trans</i> -DES	22
3.5	Spektroskopische Daten	23
3.5.1	IR-Spektren	23
3.5.2	¹ H-NMR-Spektren	24
3.5.3	¹³ C-NMR-Spektren	25

3.5.4	Massenspektren	26
4.	Derivate von <i>meso</i>-Hexestrol	27
4.1	<i>meso</i> -Hexestrol als geeignete Konjugat-Komponente	27
4.2	Synthesekonzept für Carbonsäure-Derivate von <i>meso</i> -Hexestrol	28
4.3	Praktische Durchführung der Versuche	29
4.3.1	Darstellung der Carbonsäureester-Derivate von <i>meso</i> -Hexestrol	29
4.3.2	Darstellung der Carbonsäure-Derivate von <i>meso</i> -Hexestrol	30
4.3.3	Darstellung der Dicarbonsäurediester-Derivate von <i>meso</i> -Hexestrol	31
4.4	Kreuzreaktivitäten	32
4.4.1	Werte der Carbonsäureester-Derivate von <i>meso</i> -Hexestrol	32
4.4.2	Werte der Carbonsäure-Derivate von <i>meso</i> -Hexestrol	33
4.4.3	Werte der Dicarbonsäurediester-Derivate von <i>meso</i> -Hexestrol	33
4.5	Spektroskopische Daten	34
4.5.1	IR-Spektren	34
4.5.2	¹ H-NMR-Spektren	35
4.5.3	¹³ C-NMR-Spektren	36
4.5.4	Massenspektren	36
5.	Derivate von Bisphenol A	37
5.1	Bisphenol A als geeignete Konjugat-Komponente	37
5.2	Synthesekonzept für Carbonsäure-Derivate von Bisphenol A	38
5.3	Praktische Durchführung der Versuche	38
5.3.1	Darstellung der Carbonsäureester-Derivate von Bisphenol A	38
5.3.2	Darstellung der Carbonsäure-Derivate von Bisphenol A	40
5.3.3	Darstellung der Dicarbonsäurediester-Derivate von Bisphenol A	41
5.4	Kreuzreaktivitäten	42
5.4.1	Werte der Carbonsäureester-Derivate von Bisphenol A	42
5.4.2	Werte der Carbonsäure-Derivate von Bisphenol A	43
5.4.3	Werte der Dicarbonsäurediester-Derivate von Bisphenol A	44
5.5	Spektroskopische Daten	44
5.5.1	IR-Spektren	44
5.5.2	¹ H-NMR-Spektren	45
5.5.3	¹³ C-NMR-Spektren	45

5.5.4	Massenspektren	46
6.	Darstellung der Aminoalkyl-Derivate von <i>trans</i>-Diethylstilbestrol	47
6.1	Synthesekonzept für Aminoalkyl-Derivate von <i>trans</i> -DES	47
6.2	Praktische Durchführung der Versuche	48
6.2.1	Darstellung der Carbonsäurenitril-Derivate von <i>trans</i> -DES	48
6.2.2	Darstellung der Aminoalkyl-Derivate von <i>trans</i> -DES	49
6.3	Spektroskopische Daten	51
6.3.1	IR-Spektren	51
6.3.2	¹ H-NMR-Spektren	51
6.3.3	¹³ C-NMR-Spektren	52
6.3.4	Massenspektren	52
7.	Herstellung der Östrogen-Rinderserumalbumin-Konjugate	53
7.1	Aktivierung der Carbonsäure-Derivate	53
7.2	Darstellung der BSA-Konjugate	54
8.	Zusammenfassung	56

2. Teil

9.	Einleitung	59
10.	Problemstellung	60
11.	Umsetzung von <i>N</i>-(Alkyl)- bzw. <i>N</i>-(Aryl)-<i>N'</i>-(2-hydroxyethyl)- perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)en mit Carbonsäure-Derivaten von <i>trans</i>-Diethylstilbestrol	62
11.1	Synthesekonzept für Fluorophor-Wirkstoff-Konjugate	62
11.2	Praktische Durchführung der Versuche	63
11.3	Spektroskopische Daten	65

12.	Umsetzung von 4-[<i>N</i>-(1-Hexylheptyl)-<i>N'</i>-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid)-yl]-benzoesäure mit <i>trans</i>-Diethylstilbestrol	66
12.1	Synthese von 4-[<i>N</i> -(1-Hexylheptyl)- <i>N'</i> -perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure-(4-[1-ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenyl)-ester (54)	66
12.2	Spektroskopische Daten	68
13.	Umsetzung von <i>N</i>-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-dicarboximid-9-carbonsäure mit <i>trans</i>-Diethylstilbestrol	69
13.1	Synthesekonzept für das Fluorophor-Wirkstoff-Konjugat	69
13.2	Praktische Durchführung des Versuchs	70
14.	Umsetzung von <i>N</i>-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4-dicarboximid-9-carbonsäure mit 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1<i>E</i>-butenyl]-phenol (44)	71
14.1	Synthesekonzept für das Fluorophor-Wirkstoff-Konjugat	71
14.2	Praktische Durchführung des Versuchs	72
15.	Zusammenfassung	72

3. Teil

16.	Einleitung	74
17.	Problemstellung	74
18.	Darstellung polymerer Verbindungen	75
18.1	Ein Polymer aus <i>trans</i> -Diethylstilbestrol	75
18.1.1	Darstellung des Polymers	75
18.1.2	Struktur des Polymers 59	76
18.1.3	Mechanismus des Methylen-Einbaus	77
18.1.4	Spektroskopische Daten	78

18.2	Ein Polymer aus <i>meso</i> -Hexestrol	79
18.2.1	Darstellung des Polymers	79
18.2.2	Struktur des Polymers 60	80
18.2.3	Spektroskopische Daten	81
18.3	Reaktion von Bisphenol A mit Dichlormethan	82
18.3.1	Durchführung des Versuchs	82
18.3.2	Struktur der Verbindung 61	82
18.3.3	Spektroskopische Daten	83
18.4	Reaktion von 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan mit Dichlormethan	84
18.4.1	Durchführung des Versuchs	84
18.4.2	Struktur der Verbindung 62	85
18.4.3	Spektroskopische Daten	86
18.5	Reaktion von Bis(4-hydroxyphenyl)-methan mit Dichlormethan	87
18.5.1	Durchführung des Versuchs	87
18.5.2.	Struktur der Verbindung 63	87
18.5.3	Spektroskopische Daten	88
19.	Umsetzungen von Östrogenen mit Dichlormethan	89
19.1	Reaktion von 17 β -Östradiol mit Dichlormethan	89
19.1.1	Durchführung des Versuchs	89
19.1.2	Struktur von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (64)	89
19.1.3	Spektroskopische Daten	90
19.2	Versuch der „Polymerisation“ von 17 β -Östradiol	90
19.3	Reaktion von Östron mit Dichlormethan	91
19.3.1	Durchführung des Versuchs	91
19.3.2	Struktur von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17-on-3-oxy)-methan (65)	91
19.3.3	Spektroskopische Daten	92
20.	Zusammenfassung	92

Experimenteller Teil

21.	Analytik, Chemikalien und Reinigungsmethoden	94
21.1	Analytik	94
21.2	Chemikalien	94
21.3	Reinigungsmethoden	95
21.3.1	Dünnschichtchromatographie	95
21.3.2	Säulenchromatographie	95
21.3.3	Das Chromatotron	95
22.	Derivate von <i>trans</i>-Diethylstilbestrol	98
22.1	Darstellung der DES-Carbonsäureester-Derivate	98
22.1.1	(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-essigsäure-ethylester (1a)	98
22.1.2	Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-propionsäureethylester (2a)	99
22.1.3	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-butansäureethylester (3a)	99
22.1.4	5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (4a)	100
22.1.5	6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (5a)	101
22.1.6	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäuremethylester (6a)	103
22.1.7	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-crotonsäureethylester (7a)	105
22.2	Darstellung der DES-Dicarbonsäurediester-Derivate	106
22.2.1	(4-[1-Ethyl-2-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (1b)	107
22.2.2	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-(3-ethoxycarbonylpropoxy)-phenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-butansäureethylester (3b)	108
22.2.3	5-(4-[1-Ethyl-2-(4-(4-ethoxycarbonylbutoxy)-phenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (4b)	108

22.2.4	6-(4-[1-Ethyl-2-(4-(5-ethoxycarbonylpentoxy)-phenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (5b)	109
22.2.5	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-methoxycarbonylbenzyloxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxymethyl)-benzoesäuremethylester (6b)	111
22.2.6	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-(3-ethoxycarbonylpropenyloxy)-phenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-crotonsäureethylester (7b)	112
22.3	Darstellung der DES-Carbonsäure-Derivate	112
22.3.1	(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-essigsäure (8)	113
22.3.2	Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-propionsäure (12)	113
22.3.3	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-butansäure (9)	114
22.3.4	5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-pentansäure (10)	115
22.3.5	6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-hexansäure (11)	116
22.3.6	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxymethyl)-benzoesäure (13)	117
22.3.7	Versuch der Darstellung von 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-crotonsäure (14)	118
23.	Derivate von <i>meso</i>-Hexestrol	118
23.1	Darstellung der Hexestrol-Carbonsäureester-Derivate	118
23.1.1	<i>rac</i> -(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (15a)	118
23.1.2	Versuch der Darstellung von <i>rac</i> -3-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-propionsäureethylester (16a)	120
23.1.3	<i>rac</i> -4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-butansäureethylester (17a)	120
23.1.4	<i>rac</i> -5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (18a)	121
23.1.5	<i>rac</i> -6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (19a)	123

23.1.6	<i>rac</i> -4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)methyl)-benzoesäuremethylester (20a)	124
23.2	Darstellung der Hexestrol-Dicarbonsäurediester-Derivate	125
23.2.1	<i>meso</i> -(4-[1-Ethyl-2-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (15b)	126
23.2.2	<i>meso</i> -4-(4-[1-Ethyl-2-(4-(3-ethoxycarbonylpropoxy)-phenyl)-butyl]-phenoxy)-butansäureethylester (17b)	127
23.2.3	<i>meso</i> -5-(4-[1-Ethyl-2-(4-(4-ethoxycarbonylbutoxy)-phenyl)-butyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (18b)	128
23.2.4	<i>meso</i> -6-(4-[1-Ethyl-2-(4-(5-ethoxycarbonylpentoxy)-phenyl)-butyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (19b)	129
23.2.5	<i>meso</i> -4-(4-[1-Ethyl-2-(4-methoxycarbonylbenzyloxyphenyl)-butyl]-phenoxy)methyl)-benzoesäuremethylester (20b)	130
23.3	Darstellung der Hexestrol-Carbonsäure-Derivate	131
23.3.1	<i>rac</i> -(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-essigsäure (21)	132
23.3.2	<i>rac</i> -4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-butansäure (22)	133
23.3.3	<i>rac</i> -5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-pentansäure (23)	134
23.3.4	<i>rac</i> -6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-hexansäure (24)	135
23.3.5	<i>rac</i> -4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)methyl)-benzoesäure (25)	136
24.	Derivate von Bisphenol A	138
24.1	Darstellung der Bisphenol A-Carbonssäureester-Derivate	138
24.1.1	(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (26a)	138
24.1.2	Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-propionsäureethylester (27a)	139
24.1.3	4-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-butansäureethylester (28a)	139
24.1.4	5-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (29a)	141

24.1.5	6-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-hexansäure-ethylester (30a)	142
24.1.6	4-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäuremethylester (31a)	143
24.2	Darstellung der Bisphenol A-Dicarbonsäurediester-Derivate	145
24.2.1	(4-[1-(4-Ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (26b)	145
24.2.2	4-(4-[1-(4-(3-Ethoxycarbonylpropoxy)-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-butansäureethylester (28b)	146
24.2.3	5-(4-[1-(4-(4-Ethoxycarbonylbutoxy)-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (29b)	147
24.2.4	6-(4-[1-(4-(5-Ethoxycarbonylpentoxy)-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (30b)	148
24.2.5	4-(4-[1-(4-Methoxycarbonylbenzyloxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäuremethylester (31b)	149
24.3	Darstellung der Bisphenol A-Carbonsäure-Derivate	151
24.3.1	(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-essigsäure (32)	151
24.3.2	4-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-butansäure (33)	152
24.3.3	5-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-pentansäure (34)	153
24.3.4	6-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-hexansäure (35)	154
24.3.4	4-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäure (36)	155
24.3.5	Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-propionsäure (37)	156
25.	Aminoalkyl-Derivate von <i>trans</i>-Diethylstilbestrol	158
25.1	Versuch der Darstellung durch Umsetzung von DES mit Aminoalkyl-Bromiden	158
25.1.1	Umsetzung von DES mit 2-Aminoethylbromid-hydrobromid	158
25.1.2	Umsetzung von DES mit 3-Aminopropylbromid-hydrobromid	158
25.2	Darstellung der DES-Carbonsäurenitril-Derivate	159
25.2.1	(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-essigsäure-nitril (38a)	159

25.2.2	Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-propionsäurenitril (39a)	161
25.2.3	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-butansäurenitril (40a)	161
25.2.4	5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-pentansäurenitril (41a)	162
25.2.5	6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-hexansäurenitril (42a)	164
25.3	Darstellung der DES-Dicarbonsäuredinitril-Derivate	165
25.3.1	(4-[1-Ethyl-2-(4-cyanomethoxyphenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-essigsäurenitril (38b)	166
25.3.2	4-(4-[1-Ethyl-2-(4-(3-cyanopropoxy)-phenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-butansäurenitril (40b)	167
25.3.3	5-(4-[1-Ethyl-2-(4-(4-cyanobutoxy)-phenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-pentansäurenitril (41b)	168
25.3.4	6-(4-[1-Ethyl-2-(4-(5-cyanopentoxy)-phenyl)-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-hexansäurenitril (42b)	169
25.4	Darstellung der DES-Aminoalkyl-Derivate	170
25.4.1	4-[2-(4-(2-Aminoethoxy)-phenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenol (43)	170
25.4.2	4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenol (44)	171
25.4.2.1	Reaktion in Ether	171
25.4.2.2	Reaktion in Tetrahydrofuran	172
25.4.3	4-[2-(4-(5-Aminopentoxy)-phenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenol (45)	172
25.4.4	4-[2-(4-(6-Aminohexoxy)-phenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenol (46)	173
25.4.4.1	Reaktion in Ether	173
25.4.4.2	Reaktion in Tetrahydrofuran	173
26.	Herstellung der Östrogen-Rinderserumalbumin-Konjugate	174
26.1	Aktivierung der Carbonsäure-Derivate 8 , 21 und 32	174
26.2	Darstellung der BSA-Konjugate 47	175
27.	Darstellung von Fluorophor-Wirkstoff-Konjugaten	175
27.1	Darstellung der <i>N</i> -(Alkyl)- bzw. <i>N</i> -(Aryl)- <i>N'</i> -(2-hydroxyethyl)-perylen-3,4:9,10-bis(dicarboximide)	175

27.1.1	<i>N</i> -(1-Hexylheptyl)- <i>N'</i> -(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (50a)	176
27.1.2	<i>N</i> -(1-Heptyloctyl)- <i>N'</i> -(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (50b)	176
27.1.3	<i>N</i> -(2,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)- <i>N'</i> -(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (50d)	177
27.2	4-[<i>N</i> -(1-Hexylheptyl)- <i>N'</i> -perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure (51)	177
27.3	Umsetzung von <i>N</i> -(Alkyl)- bzw. <i>N</i> -(Aryl)- <i>N'</i> -(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)en mit Carbonsäure-Derivaten von <i>trans</i> -DES	178
27.3.1	<i>N</i> -(1-Hexylheptyl)- <i>N'</i> -{2-[2-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -buten-yl]-phenoxy)-acetoxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53a)	179
27.3.2	<i>N</i> -(1-Hexylheptyl)- <i>N'</i> -{2-[4-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -buten-yl]-phenoxy)-butanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53b)	180
27.3.3	<i>N</i> -(1-Heptyloctyl)- <i>N'</i> -{2-[5-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-pentanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53c)	181
27.3.4	<i>N</i> -(1-Octylnonyl)- <i>N'</i> -{2-[5-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-pentanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53d)	182
27.3.5	<i>N</i> -(1-Octylnonyl)- <i>N'</i> -{2-[6-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-hexanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53e)	183
27.3.6	<i>N</i> -(2,5-Di- <i>tert</i> -butylphenyl)- <i>N'</i> -{2-[4-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenoxy)-butanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53f)	183
27.4	Umsetzung von 4-[<i>N</i> -(1-Hexylheptyl)- <i>N'</i> -perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure (51) mit <i>trans</i> -Diethylstilbestrol	184
27.4.1	4-[<i>N</i> -(1-Hexylheptyl)- <i>N'</i> -perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäurecyclohexylamid (55)	185
27.4.2	4-[<i>N</i> -(1-Hexylheptyl)- <i>N'</i> -perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-	

	benzoesäure-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> -butenyl]-phenyl)- ester (54)	186
27.5	Umsetzung von <i>N</i> -(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-dicarboximid-9- carbon-säure (52) mit <i>trans</i> -Diethylstilbestrol	188
27.6	Umsetzung von <i>N</i> -(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4-dicarboximid-9- carbonsäure (52) mit 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1 <i>E</i> - butenyl]-phenol (44)	188
28.	Darstellung von polymeren Verbindungen	189
28.1	Polymer aus <i>trans</i> -Diethylstilbestrol (59)	189
28.2	Polymer aus <i>meso</i> -Hexestrol (60)	191
28.3	Darstellung von 61 aus Bisphenol A	194
28.4	Darstellung von 62 aus 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan	195
28.5	Darstellung von 63 aus Bis(4-hydroxyphenyl)-methan	197
29.	Umsetzung von Östrogenen mit Dichlormethan	200
29.1	Darstellung von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (64)	200
29.2	Versuch der Darstellung eines Polymers aus 17 β -Östradiol	201
29.3	Darstellung von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17-on-3-oxy)-methan (65)	201
30.	Anhang	203
30.1	Gelpermeationschromatogramme des Polymers aus <i>trans</i> -Diethyl- stilbestrol (59)	203
30.1.1	Gesamtchromatogramm	203
30.1.2	Auswertung des ersten Teilpeaks	204
30.1.3	Auswertung des zweiten Teilpeaks	205
30.1.4	Auswertung des dritten Teilpeaks	205
30.2	Gelpermeationschromatogramme des Polymers aus <i>meso</i> -Hexestrol (60)	206
30.2.1	Chromatogramm mit UV-Detektor	206
30.2.2	Chromatogramm mit RI-Detektor	207
30.3	Gelpermeationschromatogramme von Verbindung 61	208
30.4	Gelpermeationschromatogramme von Verbindung 62	209
30.5	Gelpermeationschromatogramme von Verbindung 63	210

31.	Literaturverzeichnis	211
------------	-----------------------------	------------

Theoretischer Teil

1. Teil

1. Einleitung

1.1 Endokrine Disruptoren ^[1]

Seit geraumer Zeit tauchen in den Medien immer wieder Berichte über Umweltchemikalien in Verbindung mit verminderter Spermienzahl und vermehrtem Auftreten von Hodentumoren bei Männern sowie Brustdrüsentumoren bei Frauen auf. Sie alle geben der immer größer werdenden Befürchtung Ausdruck, bestimmte Substanzen könnten den Menschen an seiner empfindlichsten Stelle, d.h. in seiner Fähigkeit zur Reproduktion treffen. Die Problematik ist in Fachkreisen seit langem bekannt, das öffentliche Interesse wurde spätestens 1996 durch das Buch „Die bedrohte Zukunft. Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit?“ geweckt^[2].

Erste alarmierende Verdachtsmomente in dieser Richtung ergaben Beobachtungen in der Tierwelt. Bereits im Jahr 1952 wurden Untersuchungen zu Störungen der Fortpflanzung von Weißkopfadlern in Florida angestellt^[3]. Sie lieferten Hinweise auf eine Beeinflussung des Hormonsystems durch endokrin wirksame Umweltchemikalien. In den siebziger Jahren zeigten Studien an Silbermöwen, dass es hier Anomalien in der Embryonalentwicklung gab, die Ähnlichkeiten zu hormonellen Störungen aufwiesen, wie sie auch durch Dioxine ausgelöst werden^[4]. Schließlich machte man in den achtziger Jahren einen Chemieunfall, bei dem ein Pestizid in einen See in Florida gelangte, für die Missbildungen an den Geschlechtsorganen der dort lebenden Alligatoren verantwortlich^[5,6]. Weitere Hinweise lieferte die untypische Produktion von Eidotterprotein (Vitellogenin) bei männlichen Fischen im Ausstromgebiet von Kläranlagen in Großbritannien^[7]. Zahlreiche weitere Studien aus den verschiedensten

Ländern an Wildpopulationen von Wildkatzen, Vögeln oder Schnecken belegen mittlerweile verminderte Fertilität, reduzierten Bruterfolg, auffällige Veränderungen in der Geschlechterzusammensetzung von Populationen und nicht zuletzt die Verweiblichung männlicher Tiere und umgekehrt^[8,9].

All diese Beobachtungen führten natürlich zu der Frage, inwieweit ähnliche Effekte durch exogene Hormone auch beim Menschen zu erwarten sein könnten. Bereits Ende der vierziger Jahre hatten Untersuchungen zu Störungen beim Reproduktionssystem des Mannes stattgefunden, die entsprechende Hinweise lieferten. In den neunziger Jahren schließlich häuften sich plötzlich Meldungen über Anomalien bei humanen Spermien^[10] und die Vervielfachung von Hodenkrebsraten^[11]. Beunruhigend waren vor allem Berichte über mögliche Beeinträchtigungen der Embryoentwicklung des Menschen. In diesem Zusammenhang stellt das synthetische Östrogen Diethylstilbestrol (DES) eine der meist untersuchten Substanzen dar. In dem Zeitraum von 1940 bis 1971 wurde es als Medikament zur Erhaltung von Schwangerschaften eingesetzt. Nach gehäuftem Auftreten von Vaginalkarzinomen^[12] bei weiblichen und Deformationen des Genitaltraktes^[13,14] bei männlichen Nachkommen der behandelten Frauen wurde das Präparat aus dem Verkehr gezogen. Heute gilt es als transplazentäres Karzinogen.

Alle bisher aufgeführten Beispiele bestätigen die These der Existenz sogenannter endokriner Disruptoren. Es handelt sich dabei um "natürliche oder anthropogene Substanzen, die adverse Effekte nicht nur auf der Ebene des Individuums, sondern auch auf Populations- und Gesellschaftsebene hervorrufen können, indem sie mit endogenen Hormonsystemen interferieren"^[15].

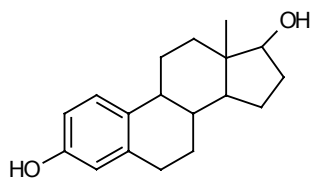
Die außerordentliche Relevanz der möglichen Wirkungen dieser Chemikalien auf das Reproduktionssystem des Menschen erklärt den enormen Forschungsbedarf auf diesem Gebiet. Das Auffinden, der Nachweis und die Klärung der Wirkungsmechanismen von Substanzen, die in das östrogene Wirkungsspektrum eingeordnet werden können, sind deshalb vorrangige Ziele in dem Bemühen, mögliche gesundheitliche Gefährdungen für Mensch und Tier zu erkennen und damit vielleicht zu verhindern.

1.2. Chemische Strukturen östrogen wirksamer Substanzen

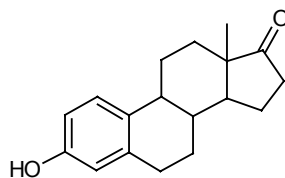
In Zusammenfassung der bisherigen Forschungsarbeiten lassen sich heute vier Hauptgruppen von Substanzen anführen, deren östrogene Wirksamkeit als gesichert gilt:

A. Endogene Östrogene

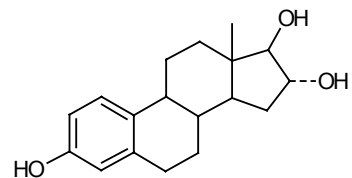
Bei dieser Gruppe handelt es sich um die bei Mensch und Tier natürlich vorkommenden Hormone und ihre Metaboliten. In die Umwelt gelangen sie über deren Ausscheidungen. Sie besitzen allesamt Steroidstruktur.



17β-Östradiol



Östron

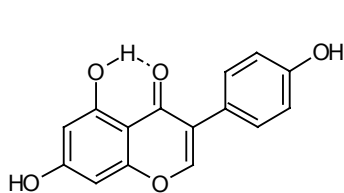


16α,17β-Östriol

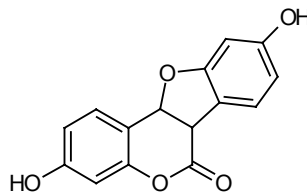
Abb. 1: Strukturen endogener Östrogene

B. Phytoöstrogene und Mykoöstrogene

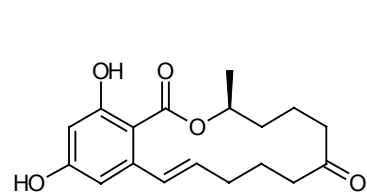
Diese Substanzklasse fasst natürliche Pflanzeninhaltsstoffe zusammen, die östrogene Wirksamkeit besitzen. In Kontakt mit ihnen kommt der Mensch hauptsächlich über bestimmte Nahrungsmittel. So weisen z.B. Tee, Lakritze und vor allem Sojaprodukte^[16] hohe Konzentrationen an Phytoöstrogenen auf. Sie sind von unterschiedlichster Struktur.



Genistein



Coumestrol



Zearalenon

Abb.2: Strukturen von Phyto- und Mykoöstrogenen

C. Synthetische Östrogene bzw. Antiöstrogene

Diese Gruppe beinhaltet chemische Substanzen, deren östrogene Wirksamkeit bekannt ist und die als künstliche Hormone Verwendung finden. In ihr finden sich vor allem abgewandelte natürliche Östrogene und Stilbenabkömmlinge. Ethinylöstradiol z.B. ist eine der meist verwendeten Komponenten in oralen Kontrazeptiva, während Substanzen wie Tamoxifen in der Krebstherapie eingesetzt werden.

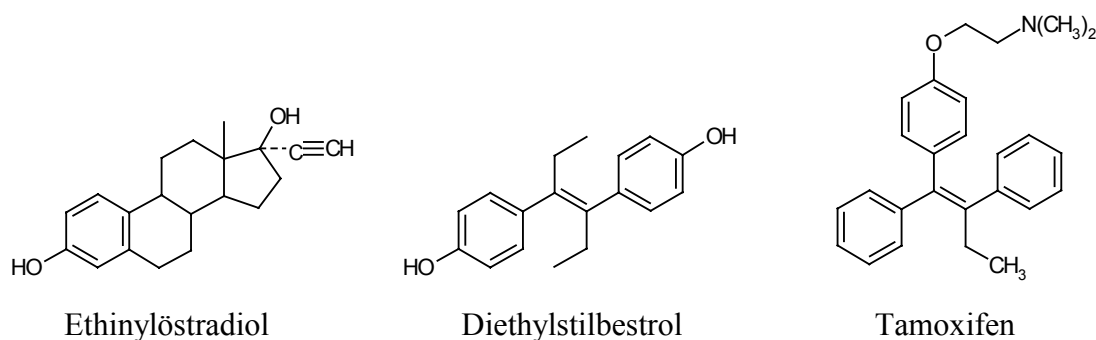


Abb. 3: Strukturen von synthetischen Östrogenen bzw. Antiöstrogenen

D. Xenoöstrogene

Unter diesem Begriff werden all jene Chemikalien zusammengefasst, die sich, obgleich sie von der Struktur her sehr unterschiedlich sind, zum Teil völlig unerwarteterweise als östrogen wirksam erwiesen haben. Xenoöstrogene können Agrochemikalien wie Herbizide und Pestizide sein, z.B. *o,p'*-DDT, aber auch Industriechemikalien verschiedenster Art. Die wohl bekanntesten Vertreter dieser Gruppe sind Bisphenol A und 4-Nonylphenol. Sie finden in der Kunststoffherstellung bzw. als Detergensbestandteil Verwendung. Obgleich sich ihre Strukturen zum Teil erheblich von denen der physiologischen Östrogene unterscheiden, wird seit geraumer Zeit ihre östrogene Wirksamkeit diskutiert^[17,18,19].

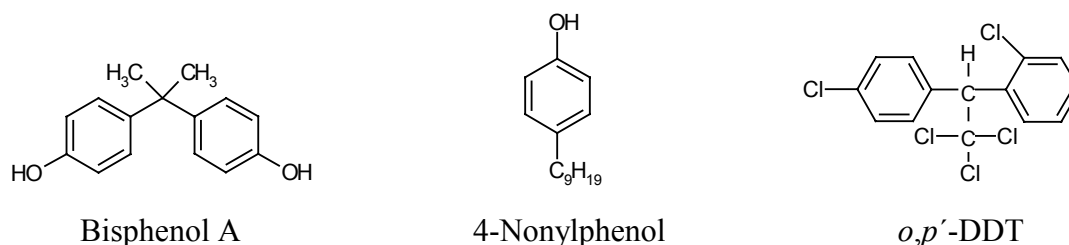


Abb. 4: Strukturen von Xenoöstrogenen

Mittlerweile sind mehrere hundert solcher Substanzen bekannt, die östrogene Aktivität besitzen^[20]. Im Moment läuft ein Screening-Programm^[15] für weitere 15.000 Chemikalien, das von der amerikanischen Umweltbehörde US-EPA in Auftrag gegeben wurde.

1.3 Wirkungsweisen von Östrogenen

Bei den natürlichen Östrogenen, den typisch weiblichen Sexualhormonen, handelt es sich um körpereigene Überträgerstoffe, die der Informationsübertragung bei der Regelung von Organfunktionen und Stoffwechselvorgängen dienen. Sie werden in sogenannten endokrinen Drüsen gebildet, d.h. in Drüsen, die nach innen absondern. Primär fördern und steuern sie die Entwicklung und Funktion der weiblichen Sexualorgane und finden deshalb therapeutische Anwendung bei der Behandlung von Störungen eben dieser Funktionen, z.B. bei der Bekämpfung bestimmter Karzinome, bei der Behandlung schwieriger Schwangerschaften, speziell bei drohendem Abortus und nicht zuletzt bei klimakteriellen Beschwerden.

Daneben besitzen Östrogene aber auch eine Reihe sexualunspezifischer Stoffwechselwirkungen. So fördern sie am Knochen die Resorption und den Einbau von Calcium^[21], schützen somit vor Osteoporose. Außerdem nehmen sie Einfluss auf die Haut, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, den Salz- und Wasserhaushalt, den Fettstoffwechsel und nicht zuletzt auf das Zentrale Nervensystem, also auch auf die Psyche.

Wenn man zudem bedenkt, dass Östrogene in geringerem Umfang auch im männlichen Körper auftreten, ist ihr Wirkungsbereich enorm. Sowohl Hormonüberschuss als auch Hormonmangel können zu erheblichen Entwicklungsstörungen^[22] führen, und zwar schon in geringsten Konzentrationen.

Für östrogenvermittelte biologische Reaktionen ist eine Bindung der Östrogene an spezifische Bindungsstellen, sogenannte Rezeptoren erforderlich. Diese gehören zu den sogenannten Steroid-Rezeptoren, die im Gegensatz zu anderen Hormonrezeptoren nicht Zellmembran-gebunden sind. Aufgrund zahlreicher Experimente^[23,24] geht man heute davon aus, dass der Zellkern der bevorzugte Aufenthaltsort des Rezeptors ist. Bis jetzt sind zwei Formen von Östrogenrezeptoren (ER) beschrieben: ER α und ER β . Der humane ER α wurde erstmals 1986 kloniert^[25].

Die Östrogenrezeptoren bestehen aus sechs Untereinheiten (A-F) unterschiedlicher Größe und Funktionalität. Besondere Bedeutung besitzen die Regionen C und E, wobei erstere die DNA-Bindung und letztere die Hormonbindung ermöglicht^[26].

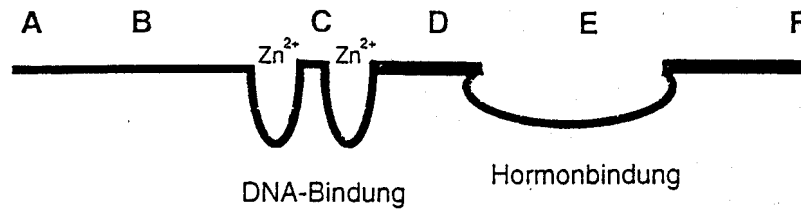


Abb. 5: Domänen des Östrogenrezeptors^[26]

Die Wechselwirkung des Östrogens mit dem Rezeptor löst eine ganze Folge von Ereignissen aus, die letztlich die zahlreichen Wirkungen dieses Hormons verursacht. Ähnliche Effekte erzielen auch andere östrogen wirksame Substanzen.

Xeno- (und Phyto-) –östrogene z.B. können sich bei der Synthese, der Ausschüttung, dem Transport, der Wirkung und dem Metabolismus, sowie bei der Ausscheidung von Hormonen bemerkbar machen. Andere Stoffe sind in der Lage, sich ebenfalls an den Östrogenrezeptor zu binden. Dazu gehören Phytoöstrogene wie Coumestrol oder Genistein, Arzneimittel wie Diethylstilbestrol, Ethinylöstradiol oder Tamoxifen und Industriechemikalien wie Bisphenol A und 4-Nonylphenol. Stoffe, die natürliche Östrogenwirkungen nachahmen, werden als Agonisten bezeichnet. Antagonisten dagegen sind Substanzen, die an den Rezeptor binden und die Bindung natürlicher Östrogene verhindern. Eine dritte Gruppe von Stoffen, zu der z.B. *o,p'*-DDE gehört, wirkt durch Blockierung der Androgen-Rezeptoren, d.h. der Rezeptoren für das männliche Hormon Testosteron.

1.4 Herkömmliche Verfahren zur Bestimmung endokriner Disruptoren

Das Reproduktionssystem bei Mensch und Tier kann auf zahlreichen Stufen beeinträchtigt werden. Einerseits kommen zytotoxische Wirkungen auf die Gonaden, andererseits zahlreiche Effekte auf hormoneller Ebene in Betracht^[9]. Dennoch scheint im Fall der Östrogene der Großteil der Wirkungen direkt über die Bindung an Östrogenrezeptoren ausgelöst zu werden^[27]. Da es offensichtlich eine Vielfalt von Stoffen gibt, die eine Affinität zum

Östrogenrezeptor besitzen, ist es praktisch unmöglich, nur anhand von strukturellen Aspekten eindeutige Prognosen über das östrogene Potential einer Substanz zu erstellen^[28,29]. Außerdem definieren sich Östrogene nur über ihre Wirkung, nicht über ihre chemische Struktur^[30].

Auch der Einsatz konventioneller analytischer Methoden ist bei der Untersuchung von Umweltproben nur zum Teil hilfreich. So liefern GC/MS oder LC/MS bzw. HPLC/MS zwar die einzelnen Bestandteile, sagen aber nichts über deren Wirksamkeit aus. Eine Einbeziehung biologischer Erkennungsmechanismen in die Analytik ist demnach vonnöten.

Zur Erfassung des östrogenen Potentials einer Substanz bieten sich daher prinzipiell die folgenden zwei Testarten an^[26]:

A. *In vivo*- Verfahren

Die *in vivo*-Tests arbeiten mit kompletten Organismen und nutzen Veränderungen an Uterus und Vagina von Säugetieren. Das älteste, standardmäßig eingesetzte Verfahren in diesem Bereich ist der Allen-Doisy-Test^[31]. Er wird an Ratten oder Mäusen durchgeführt und basiert auf den östrogenbedingten Veränderungen am Vaginalepithel.

Eine weitere *in vivo*-Methode ist die Nutzung von Biomarkern als Indikatoren für eine Östrogen-Exposition. Die Produktion von Vitellogenin bei männlichen Fischen ist hierbei das bekannteste Beispiel.

Die aufgeführten Verfahren besitzen einerseits große Aussagekraft, andererseits aber auch alle Nachteile typischer Biotestverfahren, wie z.B. lange Testdauer und hohe Streuung der Versuchsergebnisse aufgrund des inhomogenen biologischen Materials. Außerdem werden Versuchstiere benötigt.

B. *In vitro*- Verfahren

Einige dieser Methoden haben zelluläre und subzelluläre Systeme als Grundlage. Verfahren dieser Art finden vorzugsweise in der Krebsdiagnostik Anwendung.

Andere bedienen sich zellulärer Teilkomponenten zur Erfassung östrogenen Substanzen. Hierbei kommen folgende zwei Möglichkeiten in Frage:

Rezeptor-Bindungsassays und Rezeptor-DNA-Bindungsassays. Zu ersteren gehören die häufig angewandten radioaktiven Rezeptorassays, bei denen die zu messende Substanz mit einem radioaktiv markierten Liganden um die Bindungsstelle des Rezeptors konkurriert^[32]. In kompetitiven Rezeptorassays unter Verwendung des Fluoreszenzpolarisationsprinzips

konkurriert dagegen ein fluoreszierender Ligand mit der zu untersuchenden Substanz um die ER-Bindungsstelle^[33]. Durch die Bindung des fluoreszierenden Liganden kommt es zu messbaren Veränderungen der Fluoreszenzpolarisation.

Bei den Rezeptor-DNA-Bindungsassays werden die Unterschiede in der Bindungskinetik von freien und mit oestrogenen Substanzen belegten Rezeptoren an östrogene Response- Elemente der DNA gemessen^[34].

Alle zellulären Tests haben den Nachteil, dass sie relativ zeitaufwendig sind und nur in Labors durchgeführt werden können, die für Zellkulturen ausgelegt sind.

1.5 Der Enzyme-Linked Rezeptor Assay (ELRA)

Die einfachste Möglichkeit für ein wirkungsbezogenes Testverfahren bietet die Messung der Interaktion einer Substanz mit ihrer zellulären Zielstruktur. Als solche kommen Rezeptoren, Enzyme, Membranen oder Ionenkanäle in Frage. Im Fall der östrogen wirksamen Stoffe bieten sich Hormonrezeptoren an. Hormonrezeptorassays unter Verwendung radioaktiver Tracer werden deshalb auch bereits seit geraumer Zeit im medizinischen und tierphysiologischen Bereich angewandt^[35,36,37].

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Hock an der TU München, mit welchem im Verlauf dieser Arbeit zusammengearbeitet wurde, gelang M. Seifert die Entwicklung eines subzellulären, nicht-radioaktiven Testverfahrens, des sogenannten Enzyme-Linked Rezeptor Assays (ELRA)^[1]. Er kann als Routineanalytik ohne großen apparativen Aufwand durchgeführt werden, ist einfach hand zu haben, und liefert unter geringem Zeitaufwand sichere Aussagen.

Diese neue Testform entspricht vom Grundprinzip her einem indirekten, kompetitiven Enzymimmunoassay (ELISA)^[38], bei dem anstelle eines Antikörpers der ER α eingesetzt wird. Das Testprinzip lautet folgendermaßen:

Polystyrol-Mikrotiterplatten werden mit einem Beschichtungskonjugat, bestehend aus 17 β -Östradiol und Rinderserumalbumin (BSA), belegt. Nichtbesetzte Bindungsstellen sättigt man mit einem unspezifischen Proteingemisch ab. Dann wird als Bindeprotein der ER α zugegeben. Die östrogenen Bestandteile der zu analysierenden Probe (bzw. der Standardlösung) konkurrieren dabei mit dem Beschichtungskonjugat um die freien Rezeptorbindungsstellen. Anschließend wird die Menge des an die Festphase gebundenen Rezeptors gemessen und zwar mit Hilfe eines rezeptorspezifischen, biotinylierten

Antikörpers. Im nächsten Schritt wird an diesen Antikörper ein Streptavidin-Peroxidase-Biotin-Komplex gebunden. Das Farbstoffsubstrat (3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin) wird an der Peroxidase enzymatisch umgesetzt, so dass der entstandene Farbstoff photometrisch detektiert werden kann. Die Menge des umgesetzten Farbstoffsubstrats, d.h. des gebildeten Farbstoffes verhalten sich umgekehrt proportional zur Menge des östrogenen Wirkstoffes in der gemessenen Probe.

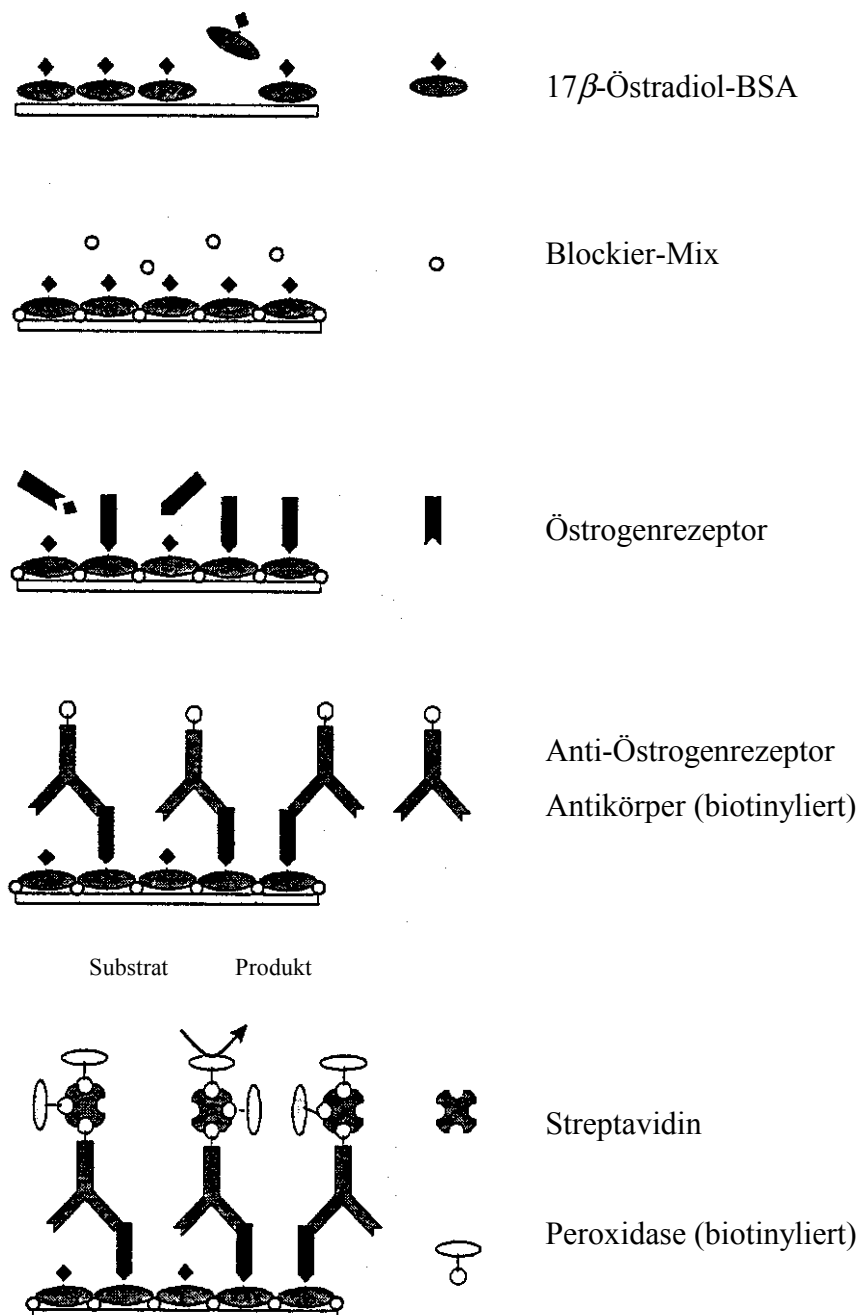


Abb. 6: Prinzip des Enzyme-Linked Rezeptor Assays^[1]

1.6 Kreuzreaktivität

Der Östrogenrezeptor weist Affinitäten zu zahlreichen Substanzen auf, die als Kreuzreaktivitäten dargestellt werden können, da sie sich zu diesen direkt proportional verhalten. Die Kreuzreaktivität von 17β -Östradiol wird dabei gleich 100 % gesetzt. Tatsächlich bestimmt werden mit dem ELRA Kreuzreaktivitäten östrogener Stoffe durch Vergleich des Testmittelpunkts der zu untersuchenden Substanz und dem von 17β -Östradiol. Die gemessenen Werte werden demnach als Östradiol-Bindungsäquivalente angegeben, das Ergebnis sind letztendlich relative Bindungsstärken der untersuchten Substanzen ^[26].

Aus den erhaltenen Kreuzreaktivitäten lassen sich folglich Aussagen zur biologischen Aktivität ableiten.

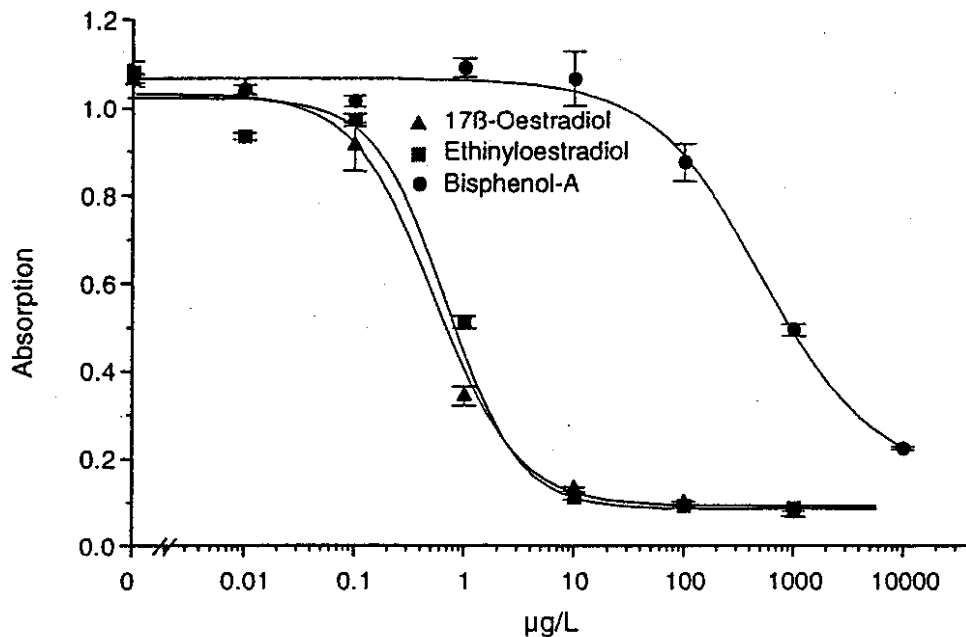


Abb. 7: Kurven unterschiedlicher Östrogene zur Bestimmung der Kreuzreaktivität ^[26]

Als Resultat der mit dem ELRA durchgeführten Tests lassen sich folgende Aussagen treffen: Stoffe mit starker Rezeptorbindung sind erwartungsgemäß vor allem die physiologischen und synthetischen Östrogene. Phyto- und Mykoöstrogene zeigen eine hohe bis mittlere Affinität. Deutlich niedrigere Bindungsstärken weisen Xenoöstrogene auf. Nicht-östrogene Steroide gehen mit dem Östrogenrezeptor, mit Ausnahme des 5α -Dihydrotestosterons, keine Bindung ein ^[26].

Diese Ergebnisse stimmen mit Vergleichsdaten, die man mit Hilfe eines Radiorezeptorassays^[37] schon vor Jahren erhalten hatte, hochsignifikant überein. Allerdings wurde anhand der erhaltenen Werte auch klar, dass das Verfahren nicht zwischen Agonisten und Antagonisten unterscheidet. Da mit dem Test nur die Rezeptorbindung nachgewiesen wird und Antagonisten durch Blockierung des Rezeptors wirken, ist dieses Resultat durchaus einleuchtend. Zudem können Substanzen, die in den Östrogenaufbau bzw. den Abbau eingreifen, nicht erfasst werden. Unberücksichtigt bleiben ebenfalls Effekte, die durch Veränderungen der Östrogen-Signaltransduktionskette entstehen, sowie die Möglichkeit, dass östrogen wirksame Stoffe *in vivo* eventuell den Rezeptor gar nicht erreichen.

2. Problemstellung

Wie in 1.5 beschrieben, werden für den Aufbau von kompetitiven Rezeptorassays im Mikrotiterformat Östrogen-Protein-Konjugate benötigt, die Affinität zur Hormonbindungsstelle des Rezeptors aufweisen. Bei den bislang durchgeführten Versuchen mit dem ELRA wurde 17 β -Östradiol-BSA als geeignetes und zudem käufliches Beschichtungsmaterial verwendet. Die Eignung dieses Konjugats für den Rezeptorassay ergab sich aus seiner hochspezifischen Bindung von 17 β -Östradiol an den Östrogenrezeptor.

Bei der Entwicklung des ELRAs wurde mehrfach versucht, die Versuchsbedingungen zugunsten einer Sensitivitätsverbesserung zu verändern, z.B. durch die Verwendung der Chemolumineszenz als Detektionsprinzip anstelle des chromogenen Farbstoffsubstrats oder durch Ermittlung der optimalen Beschichtungskonzentration.

Eine weitere Möglichkeit, genauere Ergebnisse erhalten zu können, bestand darin, das Beschichtungsmaterial selbst abzuändern. Da 17 β -Östradiol ein äußerst stark wirksames Östrogen ist, das den eingesetzten Rezeptor sehr stark binden kann, schien es sinnvoll, ein weniger aktives Molekül an das BSA zu binden. Aufgrund der Kreuzreaktivitäten^[1] wurden die Substanzen *trans*-Diethylstilbestrol, *meso*-Hexestrol und Bisphenol A für die weiteren Versuche ausgewählt. Sie sollten derart derivatisiert werden, dass sie für ein im ELRA einsetzbares Konjugat verwendet werden könnten. Dazu war es notwendig, geeignete funktionelle Gruppen, wie Carboxyl- oder Aminogruppen, in die Moleküle einzuführen.

Durch Messung der Kreuzreaktivitäten dieser Verbindungen sollte festgestellt werden, in wie weit sich die Derivatisierung auf die Affinität zum Östrogenrezeptor auswirken würde.

Zudem war es Ziel dieser Versuche, durch die Herstellung homologer Reihen von Derivaten den Einfluss der Spacerlänge auf die Bindungsaffinitäten zu ermitteln.

Neben dieser Aufgabe war es ebenfalls Ziel der Arbeit, BSA-Konjugate von Carbonsäure-Derivaten aller drei Testsubstanzen herzustellen. Diese sollten im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Hock bezüglich ihrer Bindungsaffinität zum Östrogen-Rezeptor untersucht werden, um anschließend im neu entwickelten Testsystem ELRA Verwendung zu finden.

3. Derivate von *trans*-Diethylstilbestrol

3.1 *trans*-DES als geeignete Konjugat-Komponente

Die Ausgangsstruktur für die ersten Arbeiten zur Synthese geeigneter Konjugat-Komponenten war das synthetische Östrogen (*E*)-3,4-Bis(4-hydroxyphenyl)-3-hexen oder kurz *trans*-Diethylstilbestrol (DES). Legt man die Strukturen von 17 β -Östradiol und DES übereinander, wird bereits die Ähnlichkeit der beiden Substanzen deutlich.

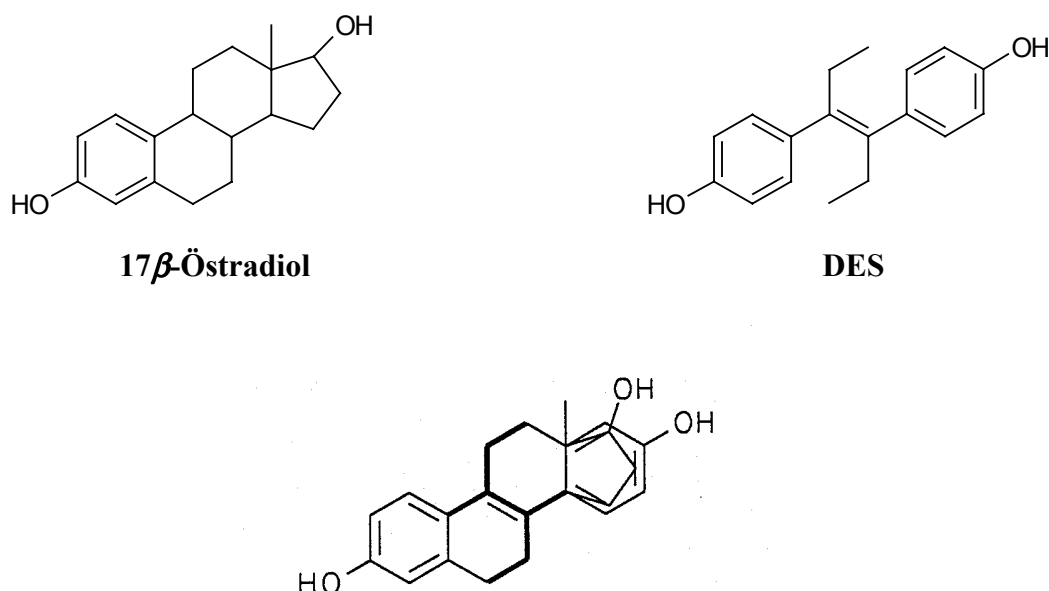


Abb. 8: Chemische Verwandtschaft von 17 β -Östradiol und DES^[39]

Die Ermittlung der Kreuzreaktivitäten ergab für DES einen Wert von 80.3 % im Bezug auf 100 % Kreuzreaktivität von 17 β -Östradiol^[26]. Da es sich bei dem Testprinzip des ELRA um ein kompetitives System handelt, bei dem das Beschichtungskonjugat mit der zu untersuchenden Probe um die Bindung am Östrogenrezeptor konkurriert, schien es sinnvoll, DES als ein zwar stark, aber dennoch deutlich schlechter bindendes Östrogen anstelle des 17 β -Östradiols für ein BSA-Konjugat einzusetzen. Dafür war es zunächst nötig, DES über einen Spacer mit einer Carbonsäure-Ankergruppe zu verknüpfen, an die das BSA gebunden werden kann. Wichtig war dabei, dass dies nur einseitig, unter Erhaltung einer phenolischen

Hydroxylgruppe geschah, da dieser Bereich als eine Schlüsselstelle für die Bindung mit dem Rezeptor betrachtet wird.

Als Ankergruppen sind in diesem Zusammenhang vor allem Carboxyl-Funktionen (Carbonsäuren) von Bedeutung, da sie mit dem BSA über Standard-Reaktionssequenzen verknüpft werden können.

3.2 Synthesekonzept für Carbonsäure-Derivate von *trans*-DES

Nachdem Versuche, die Carboxyl-Funktion über die Umsetzung von DES mit cyclischen Anhydriden bzw. über eine klassische Veresterung mit Bernsteinsäure freizusetzen, gescheitert waren^[39], wurde ein neues Konzept entwickelt. DES sollte über die chemisch stabilere Ether-Gruppe und einen Spacer an eine Carboxyl-Funktion gebunden werden.

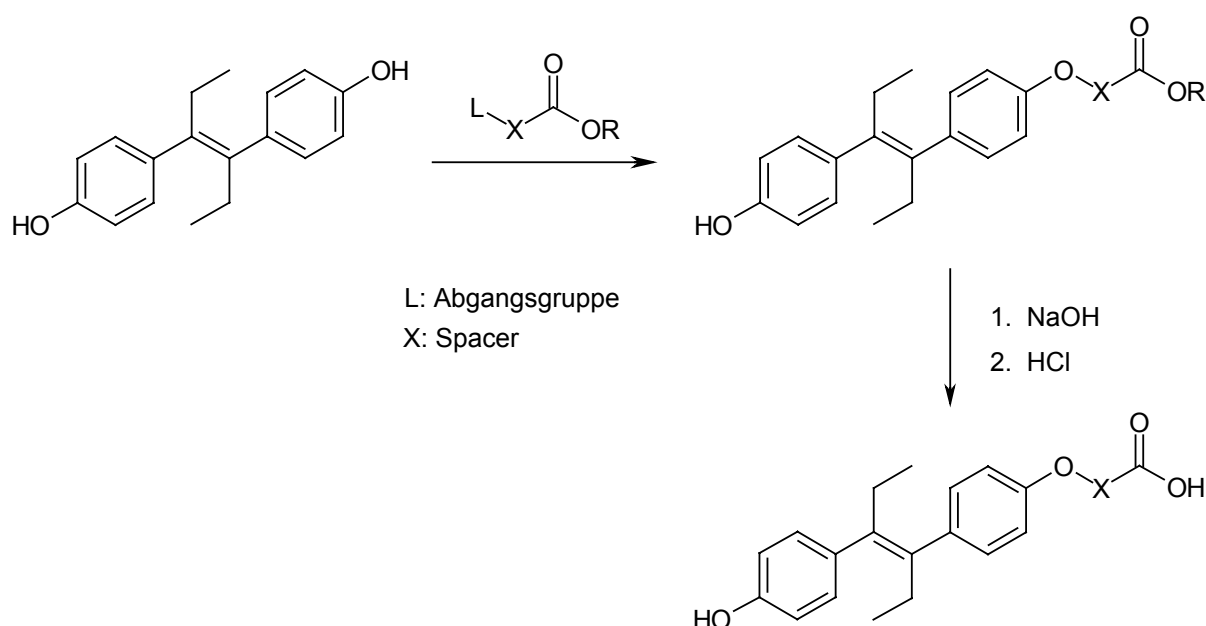


Abb. 9: Synthesekonzept für DES-Ether-Carbonsäuren

Der erste Schritt dieser Methode besteht darin, das DES mittels einer Base in das reaktivere Anion zu überführen. Dieses wiederum reagiert in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit einem Carbonsäurederivat, das eine geeignete Abgangsgruppe enthält. Die anschließende Hydrolyse dieser Verbindungen führt zu den gewünschten Carbonsäuren.

Für die praktische Durchführung der Versuche wurde 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-7-undecen

(DBU) als flüssige Base ausgewählt, als geeignete Carbonsäurederivate fand eine homologe Reihe von Bromcarbonsäureethylestern Verwendung.

Der direkte Weg über die Umsetzung von DES mit den entsprechenden Bromcarbonsäuren hatte sich nach einigen fehlgeschlagenen Versuchen als nicht gangbar erwiesen^[40].

Der Versuch der Umsetzung von 3-Brompropionsäure mit DES unter Einsatz eines Phasentransferkatalysators führte zu einem völlig anderen Ergebnis, das im dritten Teil der Arbeit ausführlich besprochen wird.

3.3 Praktische Durchführung der Versuche

3.3.1 Darstellung der Carbonsäureester-Derivate von *trans*-DES

Gemäß oben beschriebenem Konzept wird zunächst DES in Ethanol gelöst und mittels DBU deprotoniert. In früheren Versuchen^[41] war Kaliumcarbonat als Base eingesetzt worden. Beim Einsatz dieser Substanz ergeben sich jedoch wesentlich längere Reaktionszeiten, schon aufgrund seiner Schwerlöslichkeit im Lösungsmittel.

Die Bildung des Dianions lässt sich optisch gut verfolgen, da sich praktisch sofort nach Zugabe der Base ein farbloser Niederschlag zu bilden beginnt. Nach Zugabe des entsprechenden Bromcarbonsäureesters erhitzt man unter Rückfluss, wobei sich der Niederschlag wieder auflöst. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Substanzgemisch auf dem Chromatotron (siehe 3.3.4) getrennt.

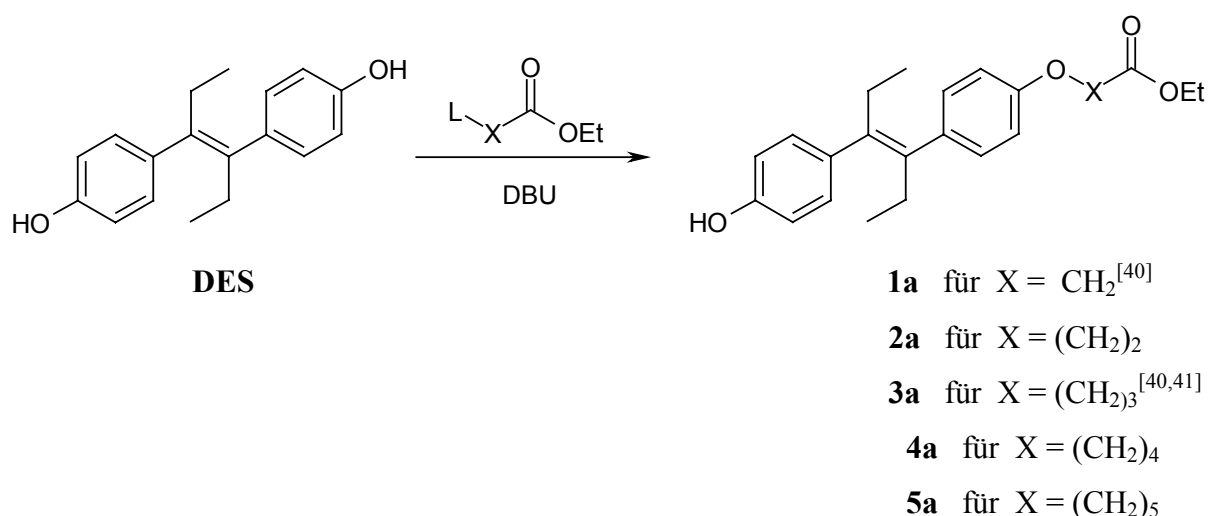


Abb. 10: Synthese von DES-Derivaten mit Alkyl-Spacern

Mit Ausnahme des Derivats mit **2a** konnte auf diese Weise eine homologe Reihe von DES-Carbonsäureestern mit regelmäßig zunehmender Spacerlänge dargestellt werden. Sie liegen alle als analysenreine, farblose Kristalle vor.

Zusätzlich wurden noch folgende zwei Synthesen erfolgreich durchgeführt:

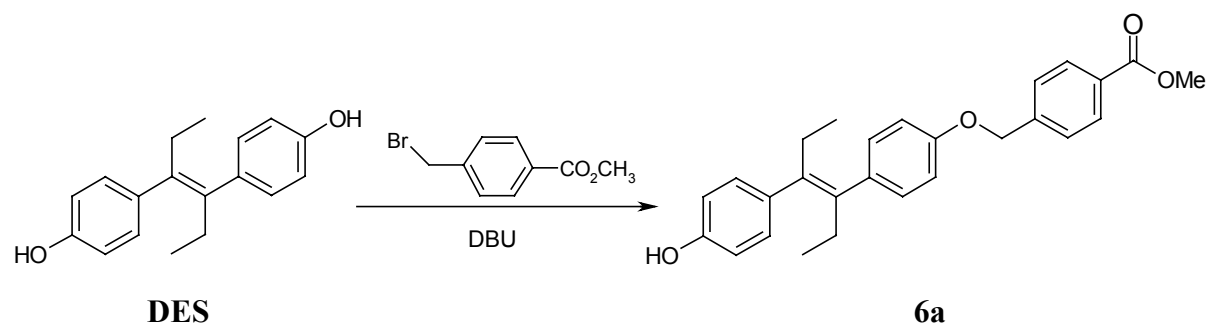


Abb. 11: Umsetzung von DES mit α -Brom-4-tolylsäuremethylester

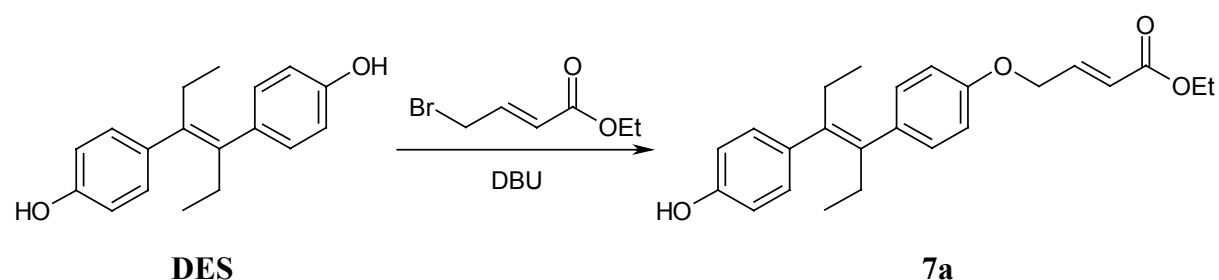


Abb. 12: Umsetzung von DES mit 4-Bromcrotonsäureethylester

Das Derivat **6a** schien dabei besonders interessant, da hier der Spacer, anders als bei den rein aliphatischen Gruppen, ein starres Segment enthält. Dieses garantiert einen definierten Abstand von Ether- und Carboxylgruppe, was speziell für Untersuchungen über Bindungen an den Rezeptor wichtig ist.

3.3.2 Darstellung der Carbonsäure-Derivate von *trans*-DES

Die dargestellten Ester werden in die entsprechenden Carbonsäuren überführt, indem man sie zunächst in Natronlauge erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung angesäuert, wobei die Carbonsäure jeweils als farbloser Niederschlag ausfällt.

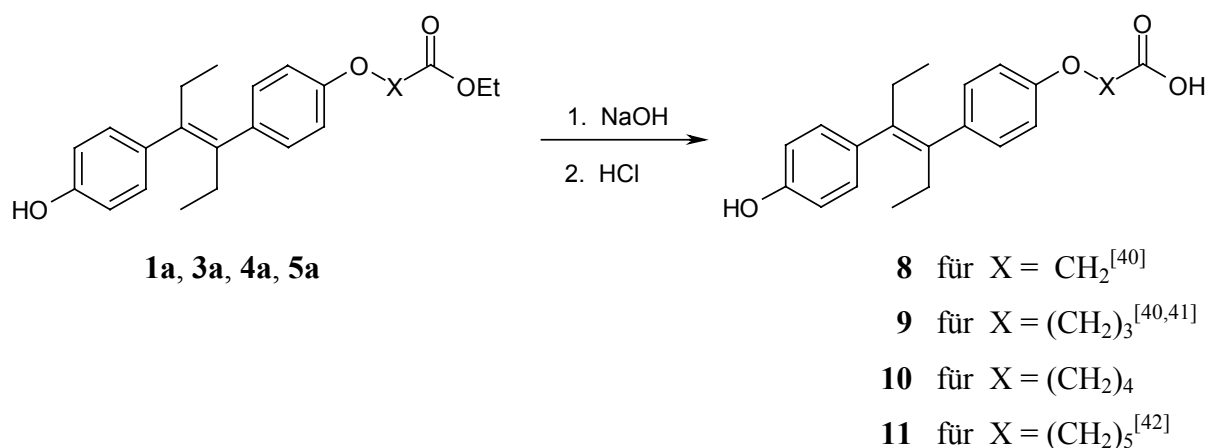


Abb. 13: Hydrolyse der DES-Derivate mit Alkyl-Spacern

Die homologe Reihe der Carbonsäure-Derivate konnte auf diese Weise, mit einer Ausnahme, in Form farbloser Kristalle analysenrein gewonnen werden. Für die Substanz **11** wird in der Literatur^[42] zwar eine Synthesemöglichkeit angegeben, jedoch keinerlei analytische Daten. Zudem ist die dort vorgestellte Methode enorm aufwendig und erbringt geringe Ausbeute.

Nachdem die Darstellung des DES-Carbonsäureesters **2a** nicht möglich war, konnte entsprechend auch die DES-Carbonsäure mit $\text{X} = (\text{CH}_2)_2$ **12** nicht hergestellt werden. Um die homologe Reihe der DES-Carbonsäuren dennoch komplettieren zu können, wurde zusätzlich der Versuch unternommen, direkt über die Umsetzung von DES mit 2-Brompropionsäure zum gewünschten Produkt zu kommen. Dieser Versuch schlug allerdings ebenfalls fehl.

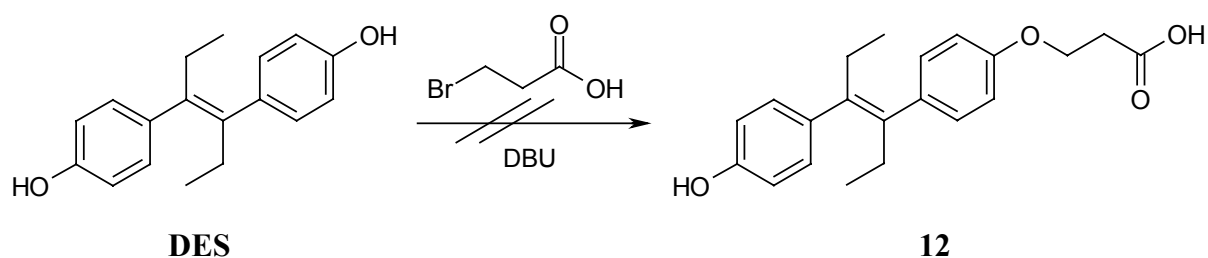


Abb. 14: Umsetzung von DES mit 3-Brompropionsäure

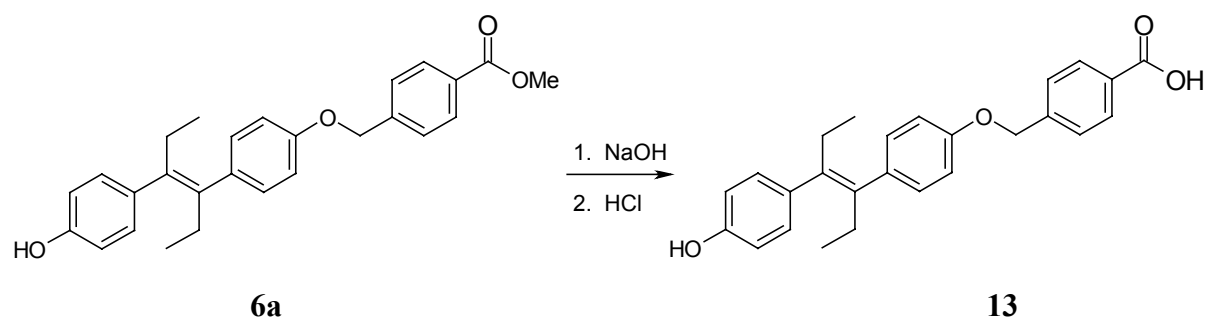


Abb. 15: Hydrolyse des DES-Derivats **6a**

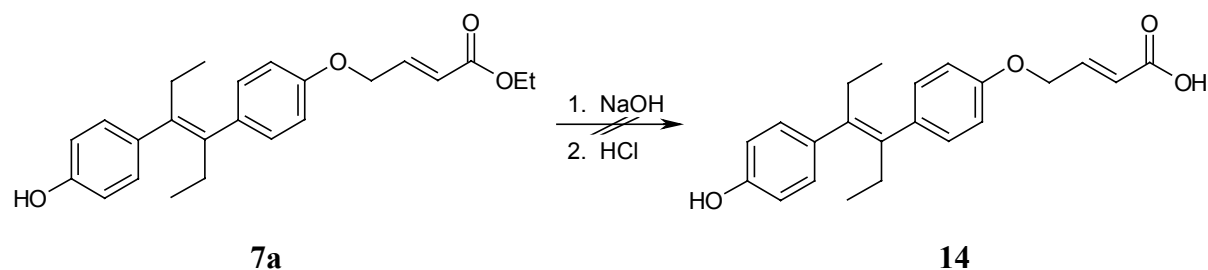


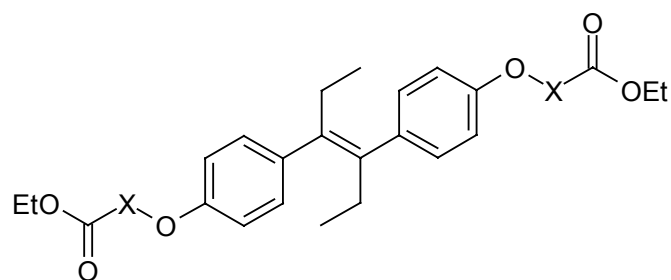
Abb. 16: Versuch der Hydrolyse von **7a**

Während die Darstellung der Carbonsäure **13** ohne weiteres gelang, war es nicht möglich, den Ester **7a** in die entsprechende Carbonsäure **14** zu überführen. Bei der Hydrolyse fand, anders als bei den vorausgegangenen Versuchen, eine Fragmentierung statt. Alle analytischen Daten des entstandenen „Hauptprodukts“ wiesen es als DES aus.

3.3.3 Darstellung der Dicarbonsäurediester-Derivate von *trans*-DES

Neben den monosubstituierten entstehen immer auch gleichzeitig die entsprechenden disubstituierten DES-Derivate. Wie bereits erwähnt, findet die Trennung von mono- und disubstituierten Derivaten auf dem Chromatotron (21.3.3) statt.

Die nachfolgenden Abbildungen (**Abb.17,18,19**) zeigen die Strukturformeln der analysenrein hergestellten, kristallinen Substanzen.



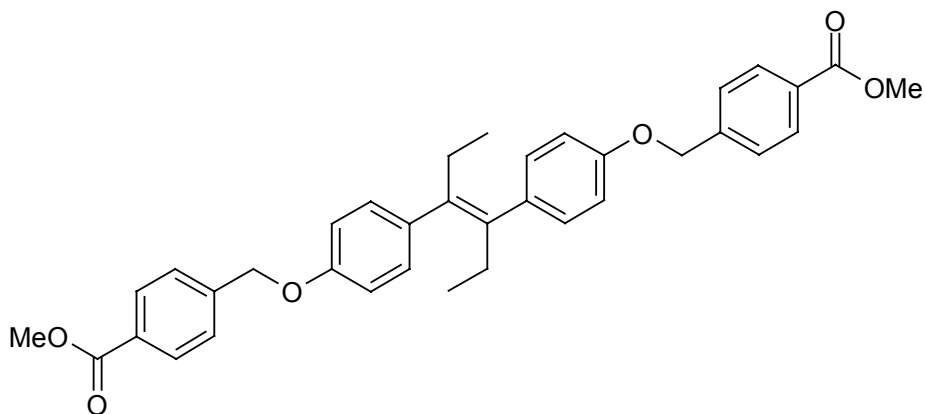
1b für $X = \text{CH}_2$ ^[40]

3b für $X = (\text{CH}_2)_3$ ^[40]

4b für $X = (\text{CH}_2)_4$

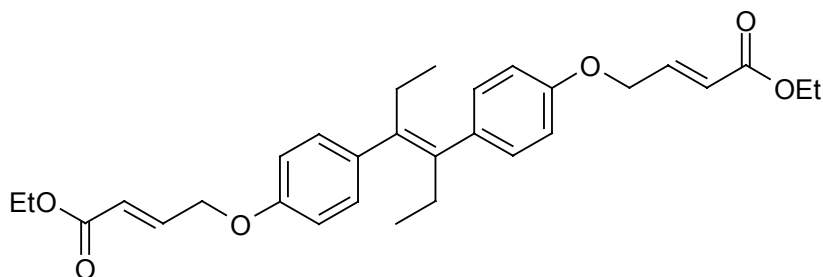
5b für $X = (\text{CH}_2)_5$

Abb. 17: Disubstituierte DES-Derivate mit Alkyl-Spacern



6b

Abb. 18: Disubstituiertes DES-Derivat mit Benzyl-Spacer



7b

Abb. 19: DES-Dicarbonsäurediester-Derivat **7b**

Neben den mono- und disubstituierten Derivaten bleibt immer auch nicht umgesetztes DES zurück. Die in der Literatur^[42] erwähnten Ergebnisse im Bezug auf die Ausbeuteverteilung

von mono- und disubstituierten Derivaten konnten im Verlauf der Versuche bestätigt werden. Bei äquimolarem Einsatz von DES und den entsprechenden Bromcarbonsäureethylestern liegt die Ausbeute des Monoesters bei etwa 50 %. Bei einem Überschuss an DES verringert sich die Ausbeute bis auf ca. 25 %. Der dreifache Überschuss an Bromcarbonsäureethylester aber führt zu einer Verteilung von etwa 70 % : 30 % (Monoester:Diester). Darüber hinaus war in der Ausbeute keine Verbesserung zugunsten des Monoesters zu erreichen.

3.3.4 Trennung von Mono- und Diestern

Die größte Schwierigkeit bei der Durchführung der bisher beschriebenen Versuche bestand darin, das jeweilige Produktgemisch aus DES, Mono- und Diestern aufzutrennen. Die Methode der Umkristallisation konnte mit Ausnahme der Verbindungen **6a/6b** in diesen Fällen nicht verwendet werden, da sich die zu trennenden Substanzen in ihrem Löslichkeitsverhalten praktisch nicht unterschieden. Aufgrund der äußerst nahe beieinander liegenden R_f -Werte der Verbindungen kam auch eine Verwendung der sonst üblichen Säulenchromatographie nicht in Frage, da eine klare Trennung auf diese Weise nicht erreicht werden konnte. So beschränkten sich die praktikablen Möglichkeiten auf die Verwendung einer MPLC-Apparatur, allerdings unter erheblichem Ausbeuteverlust, oder auf den Einsatz der präparativen Dünnschicht- bzw. Dickschichtchromatographie.

Als Methode der Wahl erwies sich schließlich die Verwendung des sogenannten Chromatotrons. Das Chromatotron ist eine Vorrichtung zur Durchführung der „radialen“ Dünnschichtchromatographie, wobei die einwirkende Zentrifugalkraft eine Auftrennung zusätzlich beschleunigt.

Der Vorteil der beschriebenen Methode liegt zum einen darin, dass eine schnelle, klare Trennung auch von solchen Substanzen möglich ist, die sehr nahe nacheinander laufen. Zudem benötigt man dazu, im Vergleich zur herkömmlichen Säulenchromatographie, eine wesentlich geringere Menge an Kieselgel und Lösungsmittel. Da die Abdeckung des Gerätes außerdem UV-Licht transparent ist, können selbst bei der Trennung farbloser Verbindungen die einzelnen Banden unter einer entsprechenden Lampe detektiert werden. Nachdem es sich bei den im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Substanzen größtenteils um farblose Stoffe handelte, war das Chromatotron ein nahezu unersetzliches Hilfsmittel.

Bei der Trennung der Produktgemische wurde zuerst jeweils der Dicarbonsäurediester isoliert. In der zweiten Bande fand sich das Carbonsäureester-Derivat, danach lief in relativ

großem Abstand das Edukt DES. Eine detaillierte Beschreibung findet sich im experimentellen Teil der Arbeit (21.3.3).

3.4 Kreuzreaktivitäten

3.4.1 Werte der Carbonsäureester von *trans*-DES

Um Aussagen über den Einfluss der Spacerlänge auf die biologische Aktivität der neu synthetisierten Carbonsäureester-Derivate machen zu können, war es nötig, die Kreuzreaktionen dieser Verbindungen zu messen. Im Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Hock wurden diese Messungen mit dem ELRA-Testsystem durchgeführt. Die erhaltenen Daten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst^[43].

DES-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
1a	1.01	CH ₂
3a	4.05	(CH ₂) ₃
4a	2.64	(CH ₂) ₄
5a	3.25	(CH ₂) ₅
6a	1.36	CH ₂ -C ₆ H ₄
7a	5.10	C ₃ H ₄

Tabelle 1: Kreuzreaktivitäten der DES-Carbonsäureester-Derivate

Die gemessenen Werte machen zunächst deutlich, dass die Affinität des DES-Moleküls zum Östrogen-Rezeptor durch die Derivatisierung erheblich vermindert wird. Außerdem belegen sie, mit einer Ausnahme, die Zunahme der Bindungsstärken mit steigender Kettenlänge.

3.4.2 Werte der Carbonsäure-Derivate von *trans*-DES

Die Kreuzreaktivitäten der DES-Carbonsäuren als potentielle Konjugat-Komponenten waren natürlich von speziellem Interesse. Auch hier sollte der Einfluss der Spacerlänge untersucht werden. Die durchgeführten Tests ergaben folgende Werte^[43]:

DES-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
8	0.09	CH ₂
9	3.23	(CH ₂) ₃
10	5.27	(CH ₂) ₄
11	9.20	(CH ₂) ₅
13	11.45	CH ₂ -C ₆ H ₄

Tabelle 2: Kreuzreaktivitäten der DES-Carbonsäure-Derivate

Die Kreuzreaktivitäten der Carbonsäure-Derivate sind, mit einer Ausnahme, deutlich höher als die der entsprechenden Ester. Bei diesen Verbindungen ergibt sich eine klare Zunahme der Affinitäten mit steigender Kettenlänge des Spacers. Daher liegt die Annahme nahe, dass mit zunehmender Entfernung der Carboxylgruppe von der DES-Einheit deren Bindung an den Rezeptor weniger gestört wird. Erstaunlicherweise weist die Carbonsäure mit dem Benzyl-Spacer **13** den größten gemessenen Wert auf.

3.4.3 Werte der Dicarbonsäurediester-Derivate von *trans*-DES

Für die Bindung eines Stoffes an den Östrogenrezeptor wird bislang, wie bereits erwähnt, das Vorhandensein einer phenolischen Hydroxylgruppe als notwendig postuliert. Um weitere Hinweise in dieser Richtung zu erlangen, wurden auch, soweit möglich, von den neu hergestellten Diestern, die keine derartigen Gruppen mehr enthalten, die Kreuzreaktivitäten ermittelt^[43].

DES-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
1b	0.01	CH ₂
3b	0.02	(CH ₂) ₃
4b	0.01	(CH ₂) ₄
5b	0.01	(CH ₂) ₅
6b	nicht zu bestimmen	CH ₂ -C ₆ H ₄
7b	nicht zu bestimmen	C ₃ H ₄

Tabelle 3: Kreuzreaktivitäten der DES-Dicarbonsäurediester-Derivate

Die ermittelten, äußerst geringen Kreuzreaktivitäten bestätigen prinzipiell die These von der Notwendigkeit einer phenolischen Hydroxylgruppe für die Bindung an den Rezeptor. Übereinstimmend ergeben sich für alle gemessenen Verbindungen, unabhängig von der jeweiligen Struktur, Werte knapp an der Bestimmungsgrenze. Da für die Bestimmung der Kreuzreaktivitäten die zu untersuchende Substanz in Ethanol löslich sein muss, war eine Messung an der Verbindung **6b** nicht möglich. Zudem war die Messung an öligen Substanzen für das ausführende Labor problematisch. Wegen eventueller Ungenauigkeiten wurde deshalb auf die Messung öliger Verbindungen verzichtet.

3.5 Spektroskopische Daten

3.5.1 IR-Spektren

Die IR-Spektren aller neu synthetisierten **DES-Derivate** entsprechen weitestgehend dem Spektrum von DES. Zusätzlich findet sich jeweils eine starke, charakteristische Bande im Bereich von ca. 1690 – 1735 cm⁻¹, welche von der C=O-Valenzschwingung herrührt. Der Bereich von 1000 – 1310 cm⁻¹, in dem die C-O-C-Valenzschwingung zu finden ist, eignet sich nicht zur Charakterisierung, da dort auch typische Banden von DES auftreten. Die OH-Valenzschwingungen im Bereich von 3200 – 3600 cm⁻¹ werden durch die breite Bande verdeckt, die bei der Verwendung von KBr-Preßlingen fast immer auftritt.

3.5.2 ^1H -NMR-Spektren

Bei den **DES-Carbonsäureester-Derivaten 1a, 3a, 4a, 5a und 7a** liefern aufgrund des unsymmetrischen Molekülaufbaus die aromatischen Protonen (3,7,4,6-H und 3',7',4',6'-H) zwei AA'BB'-Systeme. Dies hat zur Folge, dass im Endeffekt vier dublettartige Signale zu erkennen sind, die im Bereich von 6.75 – 7.15 ppm erscheinen. Das AA'BB'-System der Protonen an den C-Atomen 3',7',4',6' liegt dabei leicht tieffeldverschoben.

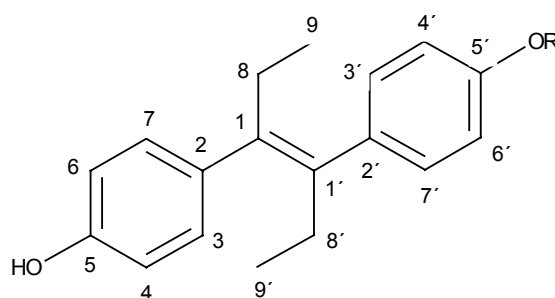


Abb. 20: Numerierung der C-Atome im DES-Grundgerüst (R = H)^[44]

Die Peaks der Ethylgruppen des DES-Grundgerüsts ergeben übereinstimmend ein Triplet (9,9'-H) bei 0.76 ppm bzw. ein Quartett (8,8'-H) bei 2.12 ppm. Dazwischen liegt jeweils der Peak der Methylgruppe der Ester. Die Peaks der CH₂-Gruppen der Ester sind weiter tieffeldverschoben bei Werten von 4.10 – 4.25 ppm, noch weiter verschoben in dieser Richtung erscheinen die Signale der O-CH₂-Protonen im Bereich von 3.95 – 5.15 ppm. Die Peaks der Hydroxylgruppen sind, soweit vorhanden, bei Werten von 4.80 – 5.10 ppm zu finden.

Bei Verbindung **6a** liegen für die aromatischen Protonen sogar drei AA'BB'-Systeme vor. Neben den vier dublettartigen Signalen der aromatischen DES-Protonen (6.83 - 7.12 ppm) finden sich hier zwei weitere dublettartige Signale für die des Benzyl-Spacers und zwar tieffeldverschoben bei 7.54 ppm bzw. 8.07 ppm. Das Spektrum dieser Substanz weist neben den erwarteten Signalen des DES-Grundkörpers die Peaks der Methylgruppe des Esters (3.93 ppm), der O-CH₂-Gruppe (5.15 ppm) und der Hydroxylgruppe (4.71 ppm) auf.

In den Spektren, die in Chloroform aufgenommen wurden, finden sich immer auch die Peaks für ein entsprechendes (*Z*)-Isomeres. Auf einen derartigen Sachverhalt wird bereits in der Literatur hingewiesen^[45]. Dort wird z.B. beschrieben, dass eine Lösung von *trans*-DES in Benzol nach 24 h einen *cis*-Anteil von 25 % aufweist. Untersucht wurden u.a. in dieser

Hinsicht auch die Lösungsmittel Methanol, Aceton, Pyridin und Chloroform. Von Bedeutung scheint hierbei die Dielektrizitätskonstante des jeweiligen Lösungsmittels zu sein: je kleiner die Konstante, um so größer ist der Anteil des *cis*-Isomeren. Der Mechanismus^[45] der *cis-trans*-Isomerisierung verläuft vermutlich bimolekular über einen Transfer der phenolischen Protonen zur Stilben-Doppelbindung.

Eine Möglichkeit zu Isomerisierung scheint aber auch schon das im Verlauf der Reaktion gebildete DES-Dianion zu besitzen. Dieser Sachverhalt kann der bereits erwähnten Studie^[45] entnommen werden, in der die Dinatriumsalze von *cis*- und *trans*-DES untersucht wurden.

Da bezüglich der biologischen Aktivität nur das *trans*-Isomere von Interesse ist, waren weitere Nachforschungen in dieser Richtung notwendig. Gegen die Theorie der Isomerisierung des Dianions unter den gegebenen Versuchsbedingungen sprach die Tatsache, dass sich in den ¹H-NMR-Spektren der entsprechenden disubstituierten DES-Derivate nur die Signale der *trans*-Verbindungen fanden. Zudem wiesen in Chloroform aufgenommene Spektren von DES-Carbonsäureester-Derivaten, wenn sie sofort nach dem Abfüllen gemessen wurden, ebenfalls keine Signale eines (*Z*)-Isomeren auf. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass tatsächlich nur das jeweilige (*E*)-Isomere hergestellt worden war. Da jedoch im Normalfall immer eine gewisse Zeit vergeht, bis die Proben gemessen werden, ist in diesen NMR-Spektren immer auch ein bestimmter Prozentsatz an (*Z*)-Isomeren zu sehen. Aufgrund der guten Löslichkeit der Substanzen in Chloroform und der guten Auswertbarkeit der Spektren wurden die Messungen trotzdem weiterhin größtenteils in diesem Lösungsmittel durchgeführt.

Die **DES-Dicarbonsäurediester-Derivate 1b, 3b, 4b, 5b und 6b** zeigen aufgrund der vorliegenden Symmetrie für die aromatischen Wasserstoffatome nur ein AA'BB'-System, deren zwei dublettartige Signale bei Werten von 6.90 – 7.00 ppm bzw. 7.05 – 7.15 ppm liegen. Die anderen Peaks finden sich in denselben Bereichen wie bei den monosubstituierten DES-Derivaten.

Die Spektren der **DES-Carbonsäure-Derivate 8, 9, 10, 11 und 13** entsprechen denen der Monoester, natürlich ohne die typischen Peaks der Ethylgruppe.

3.5.3 ¹³C-NMR-Spektren

In den ¹³C-NMR-Spektren der **DES-Carbonsäureester-Derivate** finden sich übereinstimmend die Signale der Ethylgruppen des DES-Grundgerüsts (**Abb. 20**) bei Werten

um 13 ppm bzw. 29 ppm. Die Peaks der Methylgruppen der Ethylester liegen unmittelbar neben denen der DES-Methylgruppen bei etwa 14 ppm. Signifikant ist auch die Lage der Methylengruppen der Ester bei Werten um 60 ppm. Noch weiter tieffeldverschoben, bei 67 ppm, liegen die Signale der O-CH₂-Gruppen. Zwischen 113 ppm (4,4';6,6') und 158 ppm (5,5') finden sich die Peaks der aromatischen C-Atome. Dabei sind die Signale von C-3,3' und C-7,7' im Bereich von 130 ppm, die Peaks von C-2,2' bei Werten von 139 ppm zu erkennen. Bei 135 ppm finden sich übereinstimmend die Signale der olefinischen C-Atome (1,1').

Bei den Verbindungen **1a**, **3a**, **4a** und **5a** liegen die Signale der Carbonyl-C-Atome bei Werten von 174 ppm, bei den Derivaten **6a** und **7a** sind die entsprechenden Signale leicht hochfeldverschoben, bei 166 ppm zu finden.

Die entsprechenden Werte sind auch in den Spektren der **Dicarbonsäurediester-Derivate** zu erkennen, allerdings gibt es im Bereich der Aromaten aufgrund der Symmetrie der Moleküle eine geringere Anzahl von Signalen. So enthalten die Spektren von **1b**, **3b**, **4b** und **5b** nur jeweils vier Peaks für die aromatischen C-Atome.

Auffallenderweise fehlen bei der üblichen Aufnahmetechnik bei den **Carbonsäure-Derivaten 8, 9, 10 und 11** die Peaks der Carbonyl-C-Atome. Lediglich im Spektrum des Derivats mit einem Benzyl-Spacer **13** ist das entsprechende Signal bei 170 ppm zu erkennen.

3.5.4 Massenspektren

Bei allen untersuchten DES-Derivaten sind in den Massenspektren die Molekülionenpeaks jeweils die Peaks mit der höchsten Intensität.

Bei den **DES-Carbonsäureester-Derivaten 1a, 3a, 4a, 5a und 7a** wird übereinstimmend die Abspaltung einer OC₂H₅-Gruppe beobachtet. In jedem Spektrum finden sich aber auch die Peaks der Fragmente, die aus der Spaltung der Etherbindung hervorgehen. Bei Verbindung **6a** und **7a** entspricht der einzige Peak, der eine relativ große Intensität besitzt, dem DES-Fragment, das nach der Abspaltung des neu an das Molekül angebundenen Rests entsteht.

Die Massenspektren der **DES-Dicarbonsäurediester-Derivate 4b, 5b, 6b und 7b** entsprechen denen der jeweiligen Monoester.

Am einfachsten sind die Massenspektren der **DES-Carbonsäuren-Derivate 10, 11 und 13**. Sie weisen außer dem Molekülionenpeak mit 100 % nur eine geringe Anzahl an Signalen auf, die außerdem allesamt wenig intensiv sind. Einigermassen deutlich zu erkennen ist hierbei

lediglich das DES-Fragment und die Abspaltung einer Ethylgruppe. Bei Verbindung **13** lässt sich auch noch der Benzylrest detektieren.

4. Derivate von *meso*-Hexestrol

4.1 *meso*-Hexestrol als geeignete Konjugat-Komponente

Die zweite Substanz, die als mögliche Komponente für ein BSA-Konjugat ausgewählt wurde, war *meso*-3,4-Bis(4-hydroxyphenyl)-hexan oder kurz *meso*-Hexestrol. Ausschlaggebend für die Wahl dieser Verbindung waren folgende Gründe:

Erstens weist *meso*-Hexestrol eine Kreuzreaktivität von 31.1 % ^[26] gegenüber Östradiol auf. Dieser im Vergleich zum DES geringere Wert schien im Bezug auf eine Sensitivitätsverbesserung des ELRAs interessant. Zweitens ähnelt diese Verbindung von der Struktur her weitestgehend dem bereits untersuchten DES. Zudem stellte sich auch hier die Frage, in wie weit die Bindungsaffinität des *meso*-Hexestrols durch die Derivatisierung abnehmen würde.

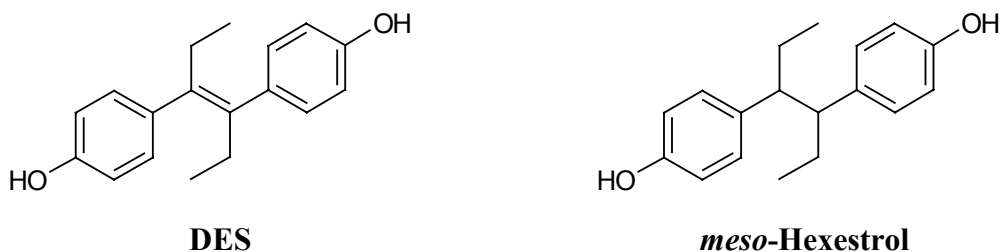


Abb. 21: Strukturvergleich von DES und *meso*-Hexestrol

Wie der Strukturvergleich in **Abb. 21** zeigt, unterscheiden sich die beiden Substanzen im wesentlichen in einer Doppelbindung. Beim *meso*-Hexestrol hat dieses Fehlen der Doppelbindung neben einer anderen räumlichen Ausdehnung natürlich eine Drehbarkeit des Moleküls entlang der C-C-Einfachbindung zur Folge. Diese Beweglichkeit des Moleküls ist eventuell einer der Gründe für die schon stark reduzierte Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor im Vergleich zum DES (80.3 % Kreuzreaktivität), dessen Struktur wesentlich starrer ist.

Um *meso*-Hexestrol mit BSA verknüpfen zu können, war es, ebenso wie beim DES, notwendig, es über einen Spacer mit einer Carbonsäure-Ankergruppe zu verethern. Für einen optimalen Vergleich der beiden eingesetzten Verbindungen, DES und *meso*-Hexestrol, wurden die in den oben besprochenen Versuchen bereits verwendeten Bromcarbonsäureester auch hier wieder eingesetzt.

4.2 Synthesekonzept für Carbonsäure-Derivate von *meso*-Hexestrol

Wie DES soll auch *meso*-Hexestrol über die chemisch stabile Ether-Gruppe und einen Spacer an eine Carboxyl-Funktion gebunden werden.

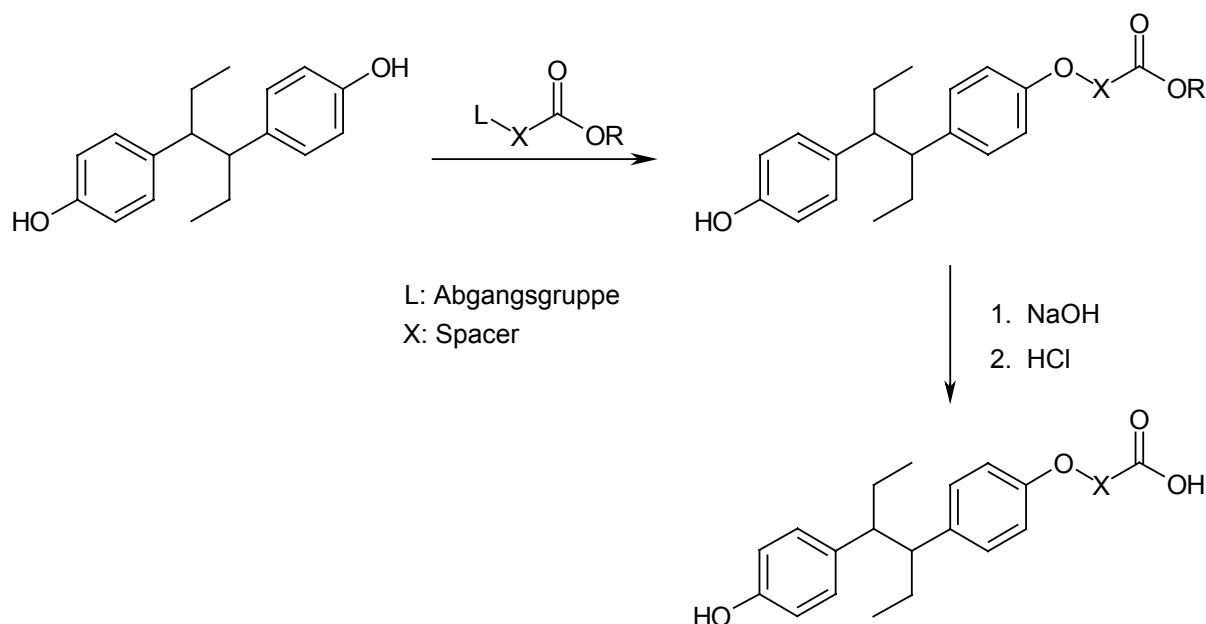


Abb. 22: Synthesekonzept für Hexestrol-Ether-Carbonsäuren

Der erste Schritt besteht wiederum darin, das *meso*-Hexestrol mittels einer Base in das reaktivere Anion zu überführen. Dieses wiederum reagiert in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit einem Carbonsäure-Derivat, das eine geeignete Abgangsgruppe enthält. Die anschließende Hydrolyse dieser Verbindungen führt dann zu den gewünschten Carbonsäuren.

Für die praktische Durchführung der Versuche wurde wiederum DBU als Base verwendet, die Carbonsäure-Derivate waren, wie schon bei den besprochenen Umsetzungen mit DES, diverse Bromcarbonsäureethylester

4.3 Praktische Durchführung der Versuche

4.3.1 Darstellung der Carbonsäureester-Derivate von *meso*-Hexestrol

Gemäß dem oben beschriebenen Konzept wird zunächst *meso*-Hexestrol in Ethanol gelöst und mittels DBU deprotoniert. Die Bildung des Dianions lässt sich optisch gut verfolgen, da sich praktisch sofort nach Zugabe der Base ein farbloser Niederschlag zu bilden beginnt. Nach Zugabe des entsprechenden Bromcarbonsäureesters erhitzt man unter Rückfluss, wobei sich der Niederschlag wieder auflöst. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Substanzgemisch wie beschrieben auf dem Chromatotron (21.3.3) getrennt.

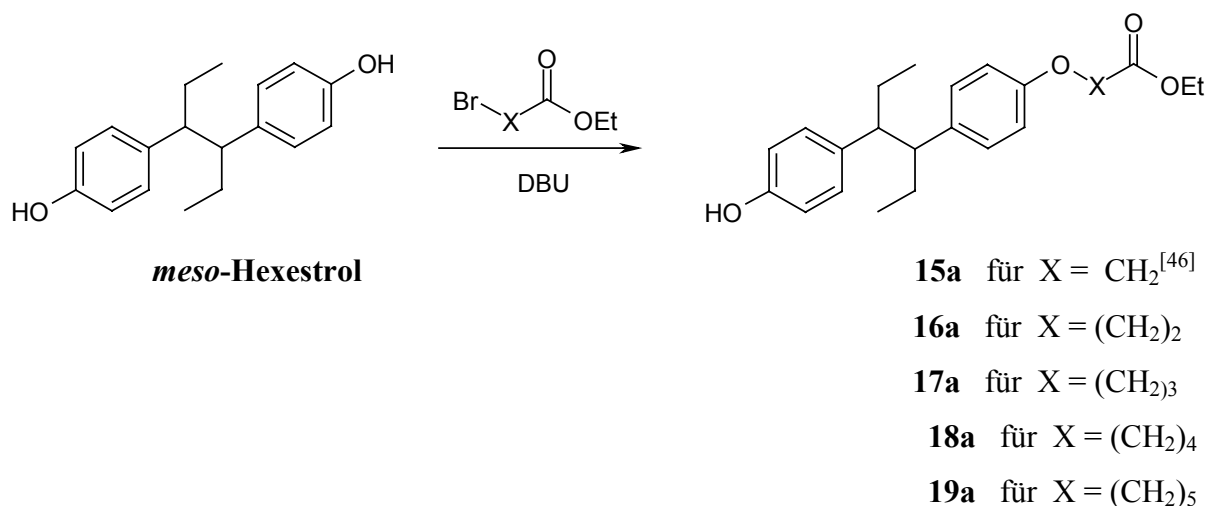


Abb. 23: Synthese von Hexestrol-Derivaten mit Alkyl-Spacern

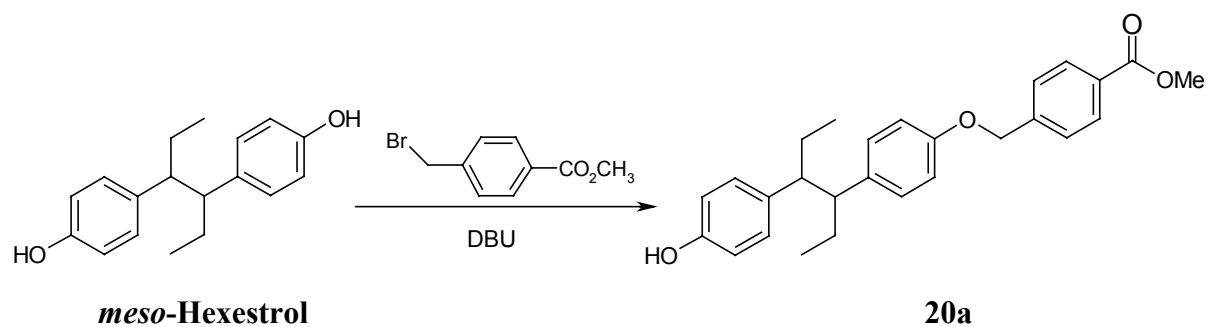


Abb. 24: Umsetzung von *meso*-Hexestrol mit α -Brom-4-tolylsäuremethylester

Auf die beschriebene Weise wurden die Hexestrol-Derivate **15a**, **17a**, **18a**, **19a** und **20a** als Racemate analysenrein dargestellt. Wie schon bei den DES-Derivaten beobachtet, war es auch hier nicht möglich, durch Umsetzung von *meso*-Hexestrol mit 3-Brompropionsäureethylester die Verbindung **16a** darzustellen.

4.3.2 Darstellung der Carbonsäure-Derivate von *meso*-Hexestrol

Die in 4.3.1 dargestellten Ester werden in die entsprechenden Carbonsäuren (**Abb. 25** und **Abb. 26**) überführt, indem man sie in Natronlauge erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung angesäuert, wobei die Carbonsäure jeweils als farbloser Niederschlag ausfällt.

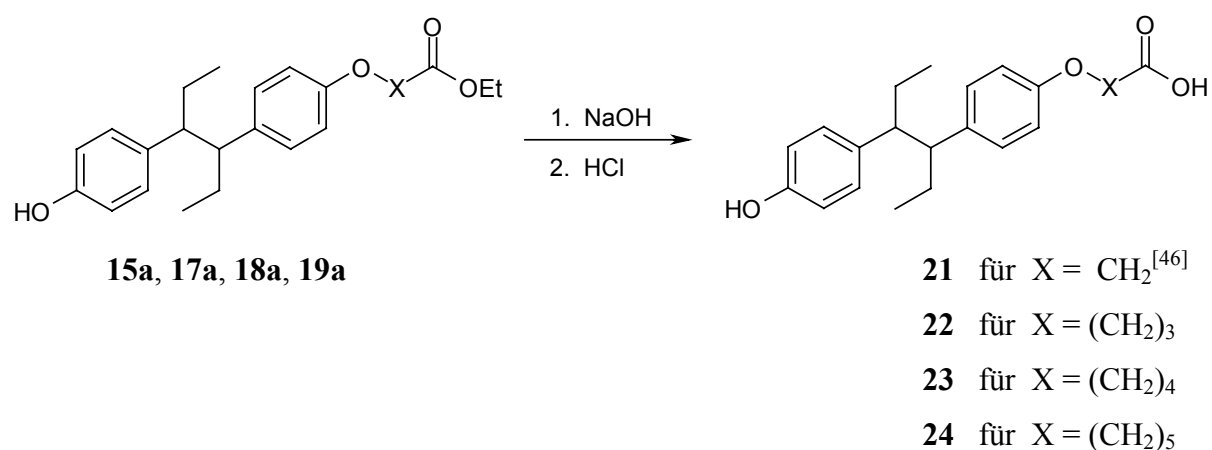


Abb. 25: Hydrolyse der Hexestrol-Derivate mit Alkyl- Spacern

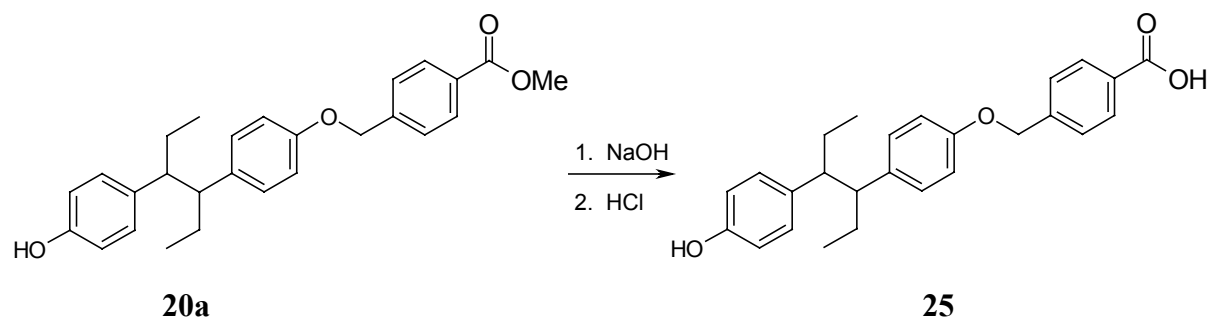


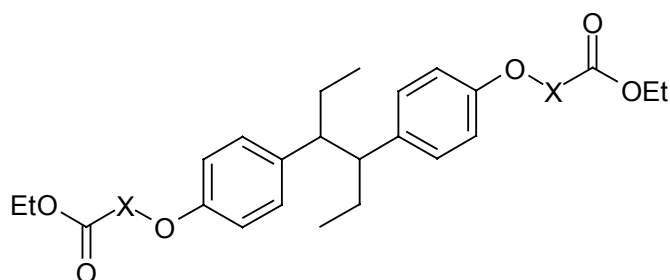
Abb. 26: Hydrolyse des Hexestrol-Derivats **20a**

Auf die beschriebene Weise konnten die Carbonsäuren **21**, **22**, **23**, **24** und **25** analysenrein dargestellt werden. Eine Racematspaltung in die Enantiomere wurde nicht durchgeführt.

Bei den Carbonsäuren handelt es sich in allen Fällen um farblose, kristalline Substanzen.

4.3.3 Darstellung der Dicarbonsäurediester-Derivate von *meso*-Hexestrol

Wie schon in 3.3.3 beschrieben, entstehen auch bei der Herstellung der Hexestrol-Carbonsäureester immer die entsprechenden *meso*-Dicarbonsäurediester als Nebenprodukte.



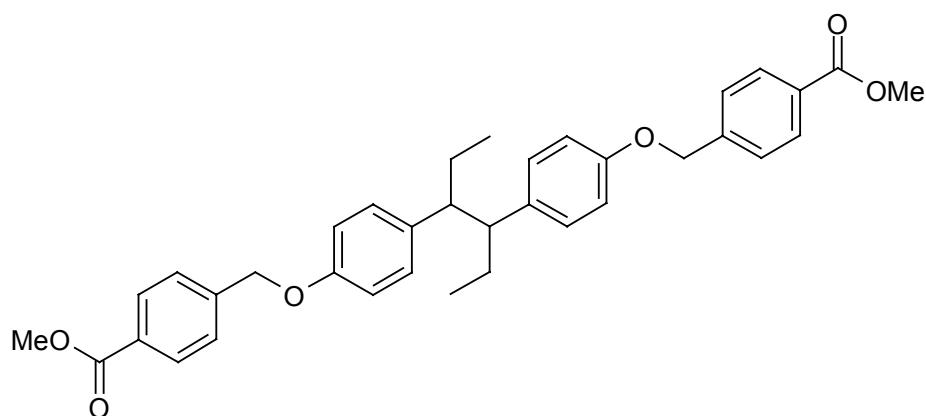
15b für $X = \text{CH}_2$ ^[46]

17b für $X = (\text{CH}_2)_3$

18b für $X = (\text{CH}_2)_4$

19b für $X = (\text{CH}_2)_5$

Abb. 27: Hexestrol-Dicarbonsäurediester-Derivate mit Alkyl-Spacern

**20b****Abb. 28:** Hexestrol-Diester-Derivat mit Benzyl-Spacer

Im Falle der Hexestrol-Derivate war die Trennung jedoch wesentlich aufwendiger als bei den DES-Derivaten, da die zu trennenden Substanzen in dem verwendeten Lösungsmittel extrem nahe beieinander laufen. Es waren meist mehrere Durchläufe auf dem Chromatotron nötig, um zu analysenreinen Verbindungen in Form farbloser Kristalle zu gelangen.

4.4 Kreuzreaktivitäten

4.4.1 Werte der Carbonsäureester-Derivate von *meso*-Hexestrol

Von allen neu hergestellten Verbindungen wurden wieder die Kreuzreaktivitäten im Bezug auf 100 % Kreuzreaktivität von 17β -Östradiol ermittelt^[43]. Die gemessenen Werte der Carbonsäureester-Derivate sind in **Tabelle 4** zusammengefasst.

Hexestrol-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
15a	0.32	CH ₂
17a	0.65	(CH ₂) ₃
18a	0.64	(CH ₂) ₄
19a	0.88	(CH ₂) ₅
20a	0.51	CH ₂ -C ₆ H ₄

Tabelle 4: Kreuzreaktivitäten der Hexestrol-Carbonsäureester-Derivate

Durch die Derivatisierung verringert sich die Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor demnach erheblich. Mit einer Ausnahme (**17a**) finden sich bei den Hexestrol-Derivaten durchwegs niedrigere Kreuzreaktivitäten als bei den entsprechenden DES-Derivaten. Aber auch hier kann eine zumindest geringfügige Steigerung der Werte mit zunehmender Kettenlänge des Spacers beobachtet werden.

4.4.2 Werte der Carbonsäure-Derivate von *meso*-Hexestrol

Als potentielle Konjugat-Komponenten waren die Kreuzreaktivitäten der Hexestrol-Carbonsäuren natürlich von besonderem Interesse. Auch hier sollte der Einfluss der Spacerlänge untersucht werden. Die durchgeführten Tests ergaben folgende Werte^[43]:

Hexestrol-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
21	0.96	CH ₂
22	0.78	(CH ₂) ₃
23	1.42	(CH ₂) ₄
24	2.72	(CH ₂) ₅
25	3.74	CH ₂ -C ₆ H ₄

Tabelle 5: Kreuzreaktivitäten der Hexestrol-Carbonsäure-Derivate

Die Kreuzreaktivitäten der Hexestrol-Carbonsäure-Derivate sind durchgehend höher als die der entsprechenden Carbonsäureester. Auch hier lässt sich die Tendenz ablesen, dass die Bindungsaffinität der untersuchten Verbindungen zum Rezeptor mit steigender Kettenlänge des Spacers ansteigt, allerdings nicht so stark wie den DES-Werten.

4.4.3 Werte der Dicarbonsäurediester-Derivate von *meso*-Hexestrol

Um weitere Hinweise auf die Kriterien bekommen zu können, die für eine Bindung an den Östrogenrezeptor wichtig sind, wurden auch die beidseitig substituierten Hexestrol-Derivate

im Bezug auf ihre Kreuzreaktivitäten untersucht. **Tabelle 6** fasst die erhaltenen Ergebnisse zusammen^[43].

Hexestrol-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
15b	0.03	CH ₂
17b	0.02	(CH ₂) ₃
18b	0.24	(CH ₂) ₄
19b	0.78	(CH ₂) ₅
20b	nicht zu bestimmen	CH ₂ -C ₆ H ₄

Tabelle 6: Kreuzreaktivitäten der Hexestrol-Dicarbonsäurediester-Derivate

Die Bindungsaffinitäten der Diester-Derivate sind zwar durchwegs sehr niedrig, allerdings nicht so gering wie bei den vergleichbaren DES-Diester-Derivaten. Die Veresterung der zweiten Phenol-Gruppe führt also bei den Hexestrol-Verbindungen erstaunlicherweise nicht in dem erwarteten Umfang zur Verringerung der Affinität an den Rezeptor.

4.5 Spektroskopische Daten

4.5.1 IR-Spektren

Die IR-Spektren aller neu synthetisierten **Hexestrol-Derivate** entsprechen weitestgehend dem Spektrum von *meso*-Hexestrol. Zusätzlich findet sich jeweils eine starke, charakteristische Bande, welche von der C=O-Valenzschwingung herrührt. Für die Carbonsäureester- und Dicarbonsäurediester-Derivate liegt diese im Bereich von 1700 – 1755 cm⁻¹, für die Carbonsäure-Derivate im Bereich von 1690 – 1715 cm⁻¹.

Der Bereich von 1000 – 1310 cm⁻¹, in dem die C-O-C-Valenzschwingung zu finden ist, eignet sich nicht zur Charakterisierung, da dort auch typische Banden von *meso*-Hexestrol auftreten. Die OH-Valenzschwingung im Bereich von 3200 – 3600 cm⁻¹ wird durch eine breite Bande verdeckt, die bei der Verwendung von KBr-Preßlingen häufig auftritt.

4.5.2 ^1H -NMR-Spektren

Bei den **Hexestrol-Carbonsäureester-Derivaten 15a, 17a, 18a, 19a und 20a** liefern, analog den DES-Derivaten, die aromatischen Protonen zwei AA'BB'-Systeme. Dies bedeutet, dass im Endeffekt vier dublettartige Signale im Bereich von 6.75 – 7.10 ppm zu finden sind. Das AA'BB'-System der 3',7',4',6'-Protonen ist dabei im Vergleich zum zweiten AA'BB'-System leicht tieffeldverschoben.

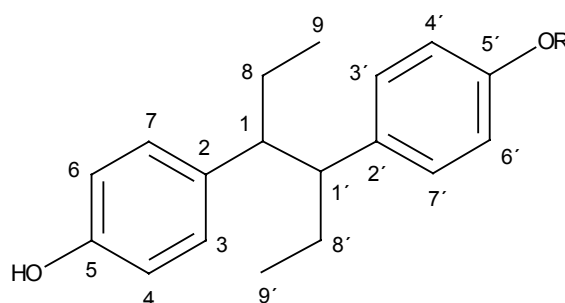


Abb. 29: Numerierung der C-Atome des *meso*-Hexestrol-Grundgerüsts (R = H)^[44]

Die Peaks der Ethylgruppen des *meso*-Hexestrol-Grundgerüsts ergeben zwei Tripletts (9,9'-H) im Bereich von 0.53 ppm bzw. zwei Multipletts (8,8'-H) bei Werten zwischen 1.20 – 1.45 ppm. Typisch für diese Spektren ist das Signal der zwei tertiären C-Atome (1,1'-H) im Hexestrol-Grundgerüst. Es findet sich in jedem Fall als Multiplett bei einem Wert zwischen 2.43 – 2.48 ppm.

Die Signale der Ethylgruppe des Esters liegen tieffeldverschoben im Bezug auf die Ethylgruppen des *meso*-Hexestrols. Signifikant sind auch die Peaks der O-CH₂-Protonen. Für die Verbindungen **17a, 18a und 19a** liegen sie jeweils im Bereich von 4.00 ppm, lediglich für die Verbindungen **15a und 20a** ergeben sich mit δ -Werten von 4.62 ppm und 5.12 ppm leichte Verschiebungen zu tieferem Feld. Die Peaks der Hydroxylgruppen sind im Bereich von 4.80 – 5.10 ppm zu finden.

Verbindung **20a** besitzt ein zusätzliches AA'BB'-System für die aromatischen Protonen des Benzyl-Spacers. Die zwei dublettartigen Signale dieser Protonen finden sich tieffeldverschoben bei 7.53 ppm bzw. 8.07 ppm.

Bei den **Hexestrol-Dicarbonsäurediester-Derivaten 15b, 17b, 18b, 19b und 20b** liegt aufgrund der vorliegenden Symmetrie für die aromatischen Wasserstoffatome nur ein AA'BB'-System vor. Die daraus resultierenden zwei dublettartigen Signale liegen bei Werten

von 6.85 – 6.95 ppm bzw. 7.05 – 7.10 ppm. Die anderen Peaks finden sich in denselben Bereichen wie bei den monosubstituierten Hexestrol-Derivaten.

Die Spektren der **Hexestrol-Carbonsäure-Derivate 21, 22, 23, 24 und 25** entsprechen denen der Carbonsäureester, natürlich ohne die typischen Peaks der Ethylgruppe.

4.5.3 ^{13}C -NMR-Spektren

Bei den **Hexestrol-Carbonsäureester-Derivaten** finden sich in den ^{13}C -NMR-Spektren übereinstimmend die Signale der Ethylgruppen des Hexestrol-Grundgerüsts (**Abb. 29**) bei Werten von 12 ppm (9,9') bzw. 27 ppm (8,8'). Für die Ethylgruppe der Ester werden Werte von 14 ppm bzw. 60 ppm ermittelt. Charakteristisch ist in allen Fällen die Lage der Peaks für die tertiären C-Atome (1,1') des Hexestrol-Grundgerüsts. Die Signale treten übereinstimmend im Bereich von 53 – 54 ppm auf. Die Peaks der aromatischen C-Atome liegen zwischen 114 ppm (4,4';6,6') und 157 ppm (5,5'). Dabei sind die Signale für C-3,3' und C-7,7' bei einem Wert von 129 ppm, die für C-2,2' im Bereich von 137 ppm zuerkennen.

Die Peaks der Carbonyl-C-Atome finden sich bei den Verbindungen **17a, 18a und 19a** bei Werten um 173 ppm, bei den Derivaten **15a und 20a** leicht hochfeldverschoben bei 169 ppm.

Die Signale in den Spektren der **Dicarbonsäurediester-Derivate** entsprechen denen der monosubstituierten Derivate. Aufgrund der Symmetrie dieser Moleküle ist im Bereich der aromatischen C-Atome allerdings nur eine geringere Anzahl von Peaks vorhanden. So finden sich bei den Verbindungen **15b, 17b, 18b und 19b** in diesem Bereich nur vier unterschiedliche Signale.

Entsprechende Daten lassen sich auch den Spektren der **Carbonsäure-Derivate 21, 22, 23, 24 und 25** entnehmen. Mit Ausnahme der Signale der Ester-Ethylgruppe sind hier sämtliche Peaks in den genannten Bereichen zu finden.

4.5.4 Massenspektren

Charakteristisch für die Massenspektren aller Hexestrol-Derivate ist die jeweils extrem geringe Intensität der Molekülionenpeaks, die allesamt Werte unter 2 % aufweisen. Bei den **Hexestrol-Carbonsäureester-Derivaten** zeigt sich das folgende gemeinsame Zerfallsmuster: Der Peak mit der größten Intensität ist bei allen Verbindungen, mit Ausnahme von **15a**, der

des Fragments, das nach der Spaltung der Etherbindung entsteht. Als nächstes wird die C-C-Einfachbindung im Hexestrol-Grundkörper aufgebrochen. Die Peaks für die in allen Fällen verbleibenden Reste $C_9H_{11}O$ bzw. $C_9H_{10}O$ mit einer Masse von 135 bzw. 134 finden sich in allen Spektren.

Bei der bereits erwähnten Verbindung **15a** ist nicht die Etherspaltung der erste Schritt, sondern das Aufbrechen der C-C-Einfachbindung des Hexestrol-Grundkörpers.

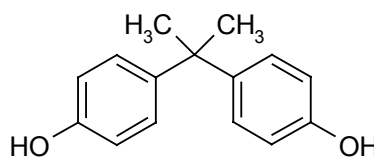
Äußerst einfach sind die Massenspektren der **Dicarbonsäurediester-Derivate**. Diese fragmentieren in zwei identische Bruchstücke, die jeweils als Peaks mit relativ großer Intensität in den Spektren erscheinen. Bei den Verbindungen **15b**, **19b** und **20b** besitzen diese Peaks die größte Intensität. In den Spektren der Substanzen **17b** und **18b** weisen die Bruchstücke die höchste Intensität auf, die entstehen, wenn die Etherbindung gespalten wird.

Bei den **Carbonsäure-Derivaten 21, 22, 23, 24 und 25** steht wieder die Spaltung der C-C-Einfachbindung im Hexestrol-Grundkörper an erster Stelle. Das dabei entstehende Fragment $C_9H_{11}O$ lässt sich praktisch in allen Fällen als das Teil mit der größten Intensität nachweisen. Danach wird wiederum die Etherbindung gespalten.

5. Derivate von Bisphenol A

5.1 Bisphenol A als geeignete Konjugat-Komponente

Als dritte Substanz, die als mögliches Beschichtungsmaterial für den neu entwickelten Östrogen-Test ELRA in Frage kam, wurde 2,2-Bis-(4-hydroxyphenyl)-propan oder kurz Bisphenol A (**Abb. 30**) ausgewählt. Die Messung der Kreuzreaktivität von Bisphenol A ergab gegenüber Östradiol einen Wert von 0.25 %^[26]. Dieser geringe Wert war im Bezug auf eine Optimierung der Sensitivität des Testsystems insofern von Interesse, als mit diesem Material eventuell sogar äußerst gering wirksame Xenoöstrogene erfasst werden könnten.



Bisphenol A

Abb. 30: Struktur von Bisphenol A

Nachdem Bisphenol A außerdem eine vielverwendete Substanz z.B. im Bereich der Kunstharzbeschichtung ist, erschien eine Untersuchung dieser Verbindung in mehr als einer Hinsicht sinnvoll.

5.2 Synthesekonzept für Carbonsäure-Derivate von Bisphenol A

Das Konzept zur Darstellung der für die Kopplung mit BSA notwendigen Bisphenol A-Derivate wurde analog dem für DES und *meso*-Hexestrol entworfenen System erstellt. Nachdem sich diese Methode als praktikables Routineverfahren erwiesen hatte, lag es nahe, es auch zur Synthese der gewünschten Bisphenol A-Derivate heranzuziehen.

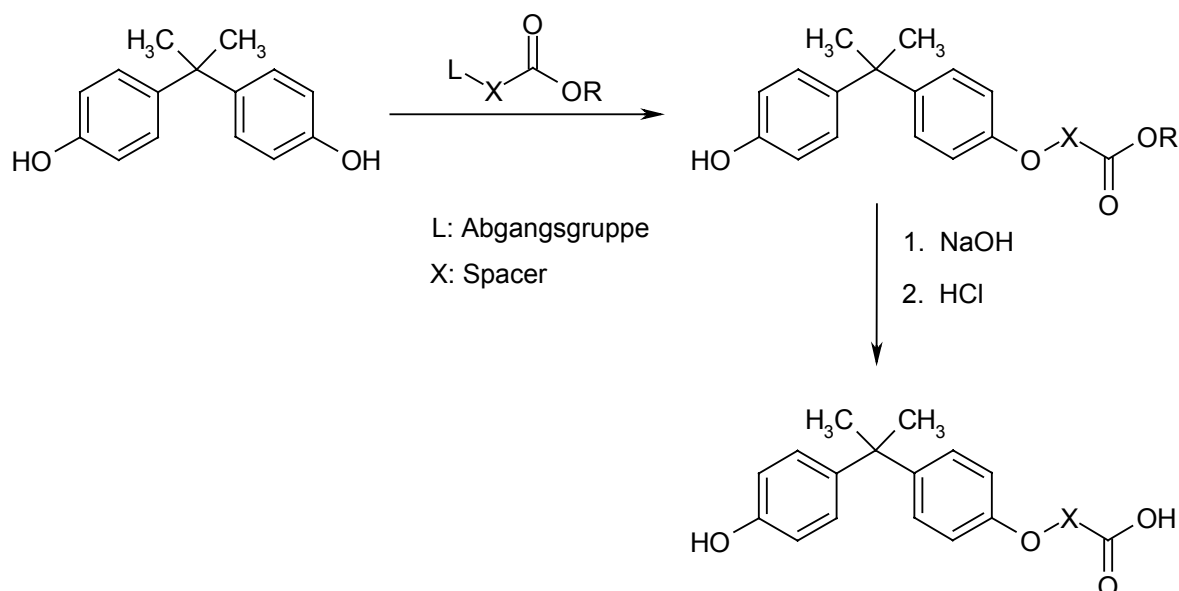


Abb. 31: Synthesekonzept für Ether-Carbonsäuren von Bisphenol A

5.3 Praktische Durchführung der Versuche

5.3.1 Darstellung der Carbonsäureester-Derivate von Bisphenol A

Gemäß dem oben beschriebenen Konzept wird zunächst Bisphenol A in Ethanol gelöst und mittels DBU deprotoniert. Die Bildung des Dianions lässt sich, anders als bei DES und *meso*-Hexestrol, nicht optisch verfolgen, da dieses offensichtlich in Ethanol löslich ist. Man gibt

den entsprechenden Bromcarbonsäureester zu und erhitzt unter Rückfluss. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel abdestilliert und das erhaltene Substanzgemisch wie beschrieben auf dem Chromatotron (21.3.3) getrennt.

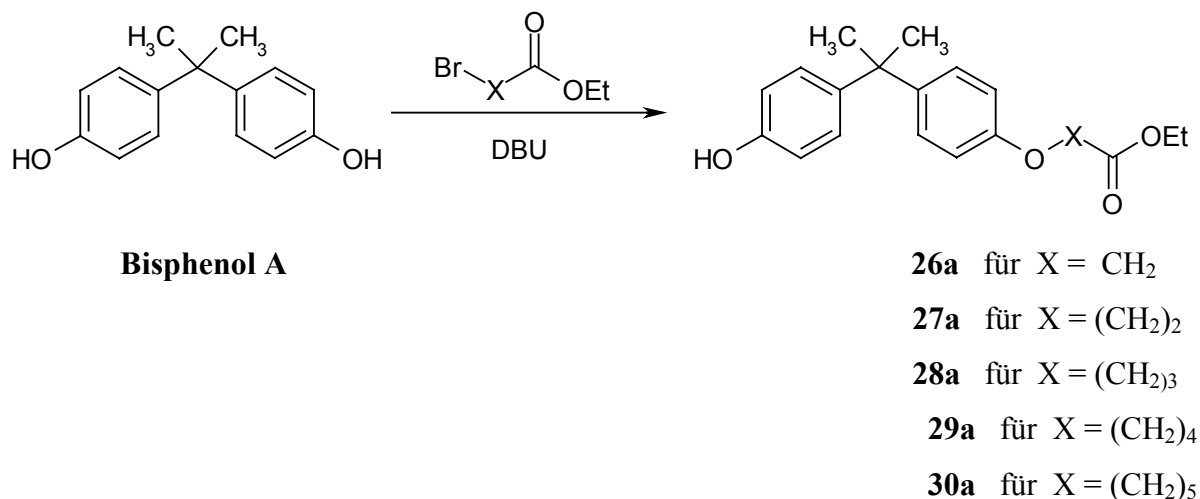


Abb. 32: Synthese von Bisphenol A-Derivaten mit Alkyl-Spacern

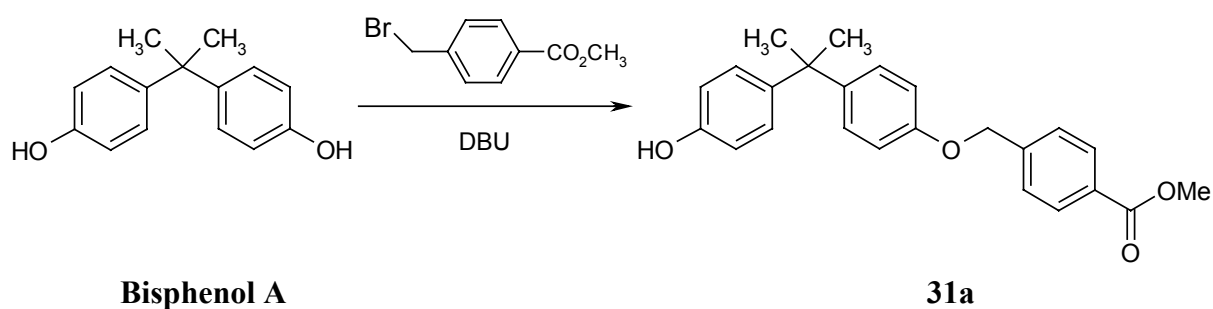


Abb. 33: Umsetzung von Bisphenol A mit α -Brom-4-tolylsäuremethylester

Mit Ausnahme der Verbindung **27a** ließen sich auf die beschriebene Weise alle gewünschten Bisphenol A-Carbonsäureester-Derivate **26a**, **28a**, **29a**, **30a** und **31a** als analysenreine Substanzen darstellen. Wie schon bei den *meso*-Hexestrol-Derivaten bereitete auch hier die Trennung von Mono- und Diestern Schwierigkeiten, da sich das Laufverhalten dieser Substanzen in den zur Verfügung stehenden Laufmitteln kaum unterscheidet. In den meisten

Fällen waren mehrere Durchläufe auf dem Chromatotron nötig, teilweise außerdem ein Wechsel des Lösungsmittels, um zu dem gesuchten Produkt zu kommen.

5.3.2 Darstellung der Carbonsäure-Derivate von Bisphenol A

Die Verseifung der Carbonsäureester- zu den entsprechenden Carbonsäure-Derivaten wurde analog den DES- und *meso*-Hexestrol-Derivaten durchgeführt.

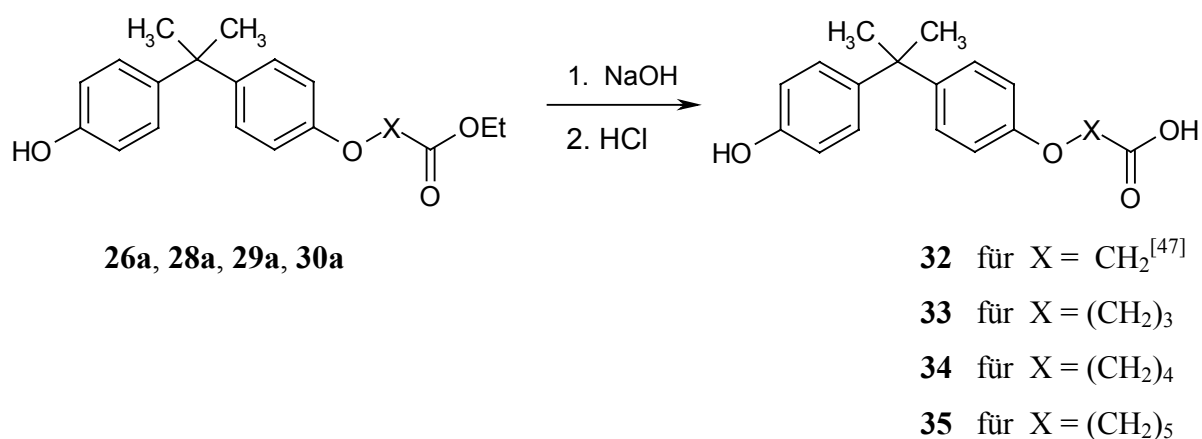


Abb. 34: Hydrolyse der Bisphenol A-Derivate mit Alkyl-Spacern

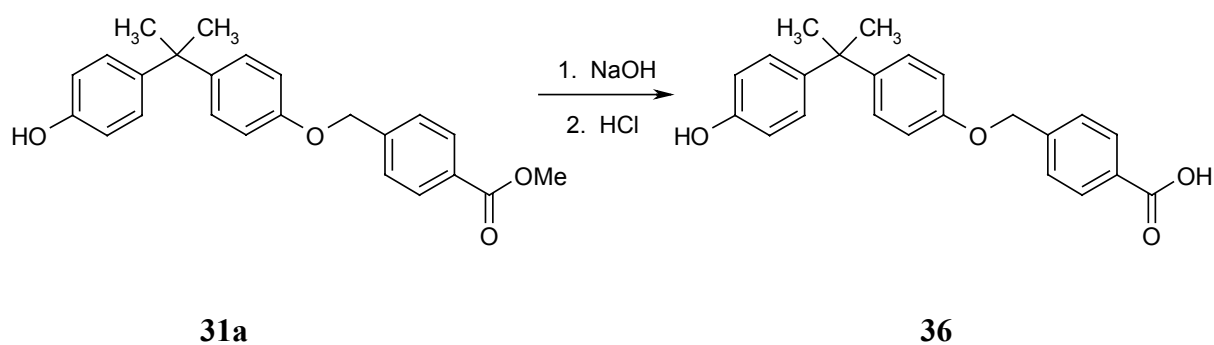


Abb. 35: Verseifung des Carbonsäureester-Derivats **31a**

Die Bisphenol A-Carbonsäure-Derivate **32**, **33**, **34**, **35** und **36** konnten auf diese Weise als farblose Kristalle analysenrein dargestellt werden. Wie schon bei den entsprechenden DES- und *meso*-Hexestrol-Derivaten festgestellt worden war, gelang es auch hier nicht, unter den gegebenen Versuchsbedingungen zu der Verbindung mit $X = (\text{CH}_2)_2$, der 3-(4-[1-(4-

Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-propionsäure (**37**) zu gelangen. Um die homologe Reihe der Carbonsäure-Derivate für die Ermittlung der Kreuzreaktivitäten dennoch zu komplettieren, wurde auf einem in der Literatur beschriebenen Weg^[47] versucht, die gewünschte Carbonsäure herzustellen. Statt der in der Vorschrift verwendeten 2-Chlorpropionsäure wurde allerdings 3-Brompropionsäure eingesetzt. Die Synthese gelang zwar, die Ausbeute war aber äußerst gering. Nach der Reinigung des Rohprodukts war gerade soviel Substanz vorhanden, um die analytischen Daten erhalten zu können.

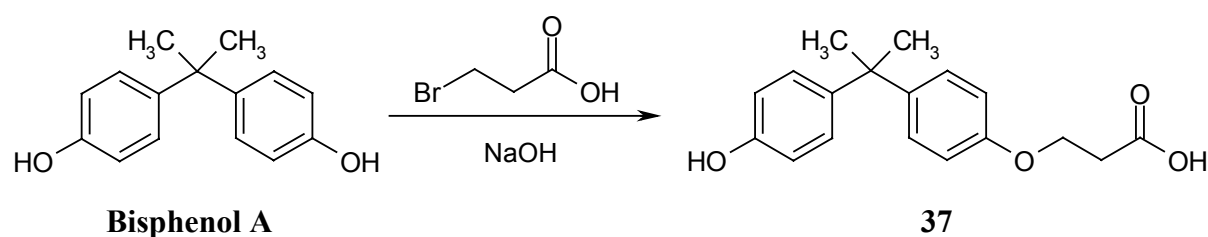
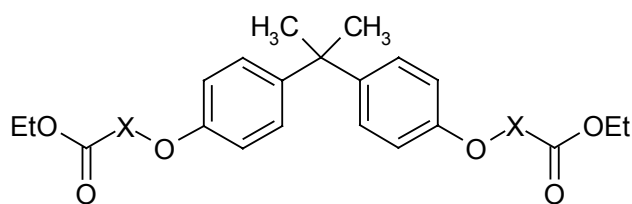


Abb. 36: Umsetzung von Bisphenol A mit 3-Brompropionsäure

5.3.3 Darstellung der Dicarbonsäurediester-Derivate von Bisphenol A

Neben den monosubstituierten Bisphenol A-Derivaten entstanden bei der Reaktion, wie schon in den vorausgehenden Kapiteln beschrieben, auch die jeweiligen disubstituierten Verbindungen.



26b für $X = \text{CH}_2$ ^[48,49]

28b für $X = (\text{CH}_2)_3$ ^[50]

29b für $X = (\text{CH}_2)_4$

30b für $X = (\text{CH}_2)_5$

Abb. 37: Synthese von Bisphenol A-Dicarbonsäurediester-Derivaten mit Alkyl-Spacern

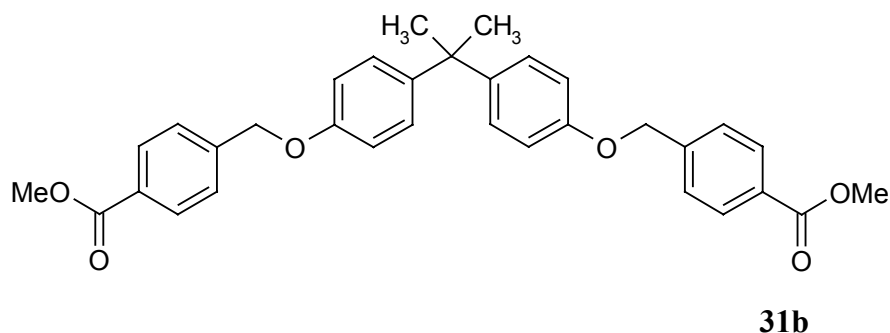


Abb. 38: Bisphenol A- Dicarbonsäurediester-Derivat mit Benzyl-Spacer

Die Bisphenol A-Dicarbonsäurediester **26b**, **28b**, **29b**, **30b** und **31b** konnten auf dem Chromatotron (21.3.3) von den entsprechenden Carbonsäureester-Derivaten getrennt und gereinigt werden. Die Verbindungen **26b** und **31b** sind kristalline Feststoffe, wogegen **28b**, **29b** und **30b** in öliger Form vorliegen.

5.4 Kreuzreaktivitäten

5.4.1 Werte der Carbonsäureester-Derivate von Bisphenol A

Bei den zuvor besprochenen Substanzen DES und *meso*-Hexestrol war deutlich geworden, dass durch die Derivatisierung eine erhebliche Absenkung der Kreuzreaktivitäten eingetreten war. Deshalb war es natürlich auch bei den Bisphenol A- Verbindungen interessant, in welchem Bereich sich ihre Kreuzreaktivitäten befinden würden. Schließlich beträgt der ermittelte Wert für reines Bisphenol A nur 0.25 %, d.h. die Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor ist bereits äußerst gering. Die Werte der Bisphenol A-Carbonsäureester finden sich in **Tabelle 7**^[43].

Da, wie bereits erwähnt, die Bestimmung der Kreuzreaktivitäten von Ölen mit dem ELRA-Testsystem Schwierigkeiten bereitet, konnten nur drei der fünf neu hergestellten Bisphenol A-Carbonsäureester getestet werden. Eine Auswertung der erhaltenen Werte ist folglich nicht sehr ergiebig. Außer der Aussage, dass die ermittelten Kreuzreaktivitäten alle in etwa denselben Wert aufweisen, egal welcher Spacer verwendet wurde, der zudem äußerst gering ist, kann den Testergebnissen nichts entnommen werden.

Bisphenol A-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
26a	0.03	CH ₂
28a	0.03	(CH ₂) ₃
29a	nicht zu bestimmen	(CH ₂) ₄
30a	nicht zu bestimmen	(CH ₂) ₅
31a	0.04	CH ₂ -C ₆ H ₄

Tabelle 7: Kreuzreaktivitäten der Bisphenol A-Carbonsäureester-Derivate

5.4.2 Werte der Carbonsäure-Derivate von Bisphenol A

Als potentielle Konjugat-Komponenten waren die Kreuzreaktivitäten der Biphenol A-Carbonsäuren natürlich von besonderem Interesse. Auch hier sollte wiederum der Einfluss der Spacerlänge untersucht werden. Die durchgeführten Tests ergaben folgende Werte^[43]:

Bisphenol A-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
32	0.02	CH ₂
33	0.02	(CH ₂) ₃
34	0.01	(CH ₂) ₄
35	0.03	(CH ₂) ₅
36	0.03	CH ₂ -C ₆ H ₄

Tabelle 8: Kreuzreaktivitäten der Bisphenol A-Carbonsäure-Derivate

Die Kreuzreaktivitäten sind denen der entsprechenden Carbonsäureester ähnlich. Sie sind durchwegs sehr gering und offensichtlich nur geringfügig vom verwendeten Spacer abhängig.

5.4.3 Werte der Dicarbonsäurediester-Derivate von Bisphenol A

Zum Vergleich sollten auch hier die disubstituierten Verbindungen bezüglich ihrer Affinität zum Östrogenrezeptor untersucht werden. Nachdem aber drei der synthetisierten Derivate als Öle anfielen und eines unlöslich in Ethanol war, kam nur ein einziges Ergebnis zustande. Eine sinnvolle Interpretation war aus diesem Grunde nicht möglich. **Tabelle 9** fasst die Testergebnisse zusammen^[43].

Bisphenol A-Derivate	% Kreuzreaktivität	Spacer X
26b	0.01	CH ₂
28b	nicht zu bestimmen	(CH ₂) ₃
29b	nicht zu bestimmen	(CH ₂) ₄
30b	nicht zu bestimmen	(CH ₂) ₅
31b	nicht zu bestimmen	CH ₂ -C ₆ H ₄

Tabelle 9: Kreuzreaktivitäten der Bisphenol A-Dicarbonsäurediester-Derivate

5.5 Spektroskopische Daten

5.5.1 IR-Spektren

Die IR-Spektren aller neu synthetisierten **Bisphenol A-Derivate** entsprechen weitestgehend dem Spektrum von Bisphenol A. Zusätzlich findet sich jeweils eine starke, charakteristische Bande, welche von der C=O-Valenzschwingung herrührt. Sie liegt für die Derivate mit dem Benzyl-Spacer **31a**, **31b** und **36** im Bereich von 1685 – 1720 cm⁻¹, für alle anderen bei etwas größeren Wellenlängen, nämlich im Bereich von 1700 – 1770 cm⁻¹.

Der Bereich von 1000 – 1310 cm⁻¹, in dem die C-O-C-Valenzschwingung zu finden ist, eignet sich nicht zur Charakterisierung, da dort auch typische Banden von Bisphenol A auftreten. Die OH – Valenzschwingung im Bereich von 3200 – 3600 cm⁻¹ wird durch eine breite Bande verdeckt, die bei der Verwendung von KBr-Preßlingen fast immer zu erkennen ist.

5.5.2 ^1H -NMR-Spektren

Auch bei den **Bisphenol A-Carbonsäureester-Derivaten 26a, 28a, 29a, 30a und 31a** liefern in den ^1H -NMR-Spektren die aromatischen Protonen zwei AA'BB'-Systeme. Die daraus resultierenden vier dublettartigen Signale erscheinen im Bereich von 6.70 – 7.15 ppm. Die Signale der Ethylgruppe des Esters treten wie erwartet als ein Triplett (1.25 – 1.30 ppm) bzw. als ein Quartett (4.10 – 4.30 ppm) auf. Dazwischen liegt das Singulett der zwei Methylgruppen des Bisphenol A-Grundgerüsts, das bei Werten von 1.60 – 1.65 ppm zu finden ist.

Signifikant sind wiederum die Peaks der O-CH₂-Protonen. Für die Verbindungen **28a, 29a und 30a** liegen sie jeweils im Bereich von 4.00 ppm, lediglich für die Verbindungen **26a und 31a** ergeben sich mit Werten von 4.59 ppm und 5.09 ppm leichte Verschiebungen zu tieferem Feld. Verbindung **31a** weist ein zusätzliches AA'BB'-System für die aromatischen Protonen des Benzyl-Rests auf. Im Vergleich zu den Peaks der anderen aromatischen Protonen erscheinen diese zwei dublettartigen Signale tieffeldverschoben bei 7.50 ppm bzw. 8.05 ppm.

Bei den **Bisphenol A-Dicarbonsäurediester-Derivaten 26b, 28b, 29b, 30b und 31b** liegt aufgrund der vorliegenden Symmetrie für die aromatischen Wasserstoffatome nur ein AA'BB'-System vor. Die daraus resultierenden zwei dublettartigen Signale liegen bei Werten von 6.75 – 6.90 ppm bzw. 7.10 – 7.15 ppm. Die anderen Peaks finden sich in denselben Bereichen wie bei den Bisphenol A-Carbonsäureester-Derivaten.

Die Spektren der **Bisphenol A-Carbonsäure-Derivate 32, 33, 34, 35 und 36** entsprechen denen der Carbonsäureester, natürlich ohne die typischen Peaks der Ethylgruppe.

5.5.3 ^{13}C -NMR-Spektren

Typisch für die ^{13}C -NMR-Spektren der **Bisphenol A-Carbonsäureester-Derivate 26a, 28a, 29a, 30a und 31a** im Bereich der aliphatischen C-Atome sind die Signale der Methylgruppen und des quartären C-Atoms des Bisphenol A-Grundgerüsts. Sie sind bei 31 ppm bzw. 42 ppm zu finden. Die Peaks für die O-CH₂-C-Atome liegen im Bereich von 60 – 69 ppm. Die Signale der Ethylgruppen der Ester finden sich übereinstimmend bei Werten von 14 ppm bzw. 67 ppm. Die Peaks der aromatischen C-Atome liegen im Bereich von 114 – 157 ppm.

Bei den **Dicarbonsäurediester-Derivaten** finden sich die entsprechenden Werte, die Zahl der Signale für die aromatischen C-Atome ist aber aufgrund der Symmetrie der Moleküle

wesentlich geringer. So finden sich für die Verbindungen **26b**, **28b**, **29b** und **30b** nur jeweils vier unterschiedliche Peaks.

Die für die Carbonsäureester-Derivate gefundenen Werte finden sich, natürlich mit Ausnahme der Signale für die Estergruppe, auch in den Spektren der **Carbonsäure-Derivate** wieder. Die Signale der Carbonylgruppen von **33**, **34** und **35** sind bei 174 ppm zu finden, die der Carbonsäure-Derivate **32** und **36** leicht hochfeldverschoben bei 169 ppm bzw. 167 ppm.

5.5.4 Massenspektren

In den Massenspektren der **Bisphenol A-Carbonsäureester-Derivate 26a, 28a, 29a, 30a** und **31a** finden sich die Molekülionenpeaks mit Intensitäten von durchschnittlich 20 %. Den Peak mit der größten Intensität besitzt bei **26a** und **30a** das Fragment, das nach der Abspaltung einer Methylgruppe aus dem Bisphenol A-Grundkörper entsteht. Die entsprechenden Fragmente lassen sich zwar auch bei allen anderen Verbindungen dieser Klasse nachweisen, ihre Signale sind jedoch von erheblich geringerer Intensität. Statt dessen finden sich hier als Hauptpeaks die der Bruchstücke, die aus der Spaltung der Etherbindung hervorgehen.

Für die **Bisphenol A-Dicarbonsäurediester-Derivate 26b, 28b, 29b, 30b** und **31b** ergeben sich analoge Befunde.

Dagegen weisen bei den **Bisphenol A-Carbonsäure-Derivaten 32, 33, 34, 35** und **36** die Massenspektren der Verbindungen **33** und **34** einige Abweichungen auf. In diesen Fällen ist der Peak mit der größten Intensität jeweils der des Fragments, das nach der Abspaltung einer Methylgruppe und der anschließenden Spaltung der Etherbindung entsteht.

6. Darstellung der Aminoalkyl-Derivate von *trans*-Diethylstilbestrol

6.1 Synthesekonzept für Aminoalkyl-Derivate von *trans*-DES

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, ist für eine Verknüpfung eines Xenoöstrogens mit BSA das Vorhandensein entweder einer Carboxyl-Funktion oder einer Aminogruppe an dem entsprechenden Östrogen Voraussetzung. Nachdem in zahlreichen Fällen die Einführung der Carboxyl-Funktion bereits gelungen war, richtete sich nun das Interesse auf diese zweite Möglichkeit: DES sollte über die chemisch stabilere Ether-Gruppe und einen Spacer an eine Amino-Funktion gebunden werden.

Erste Überlegungen in dieser Richtung waren dahingehend, das DES mittels einer Base in das reaktivere Anion zu überführen und dieses in einer nucleophilen Substitutionsreaktion mit einem Aminoalkyl-Derivat, das eine geeignete Abgangsgruppe enthält, reagieren zu lassen.

Für die praktische Durchführung wurde, wie bereits in den vorausgegangenen Versuchen, DBU als Base ausgewählt, als geeignete Aminoalkyl-Derivate fanden 2-Aminoethylbromid-hydrobromid bzw. 3-Aminopropylbromid-hydrobromid Verwendung.

Die durchgeführten Versuche brachten allerdings durchwegs negative Ergebnisse, so dass ein neues Konzept entwickelt wurde, um über einen Umweg zu den gewünschten Produkten zu kommen.

Es sollten im ersten Schritt DES-Ether-Carbonsäurenitrile hergestellt werden, die anschließend durch Reduktion in die entsprechenden Amine überführt würden. Auch in diesem Fall war der Einfluss des verwendeten Spacers auf die Bindungsaffinität der Derivate von Interesse, so dass wiederum eine homologe Reihe derartiger Derivate hergestellt werden sollte. Da sich das für die DES-Carbonsäure-Derivate entwickelte Verfahren inzwischen als eine relativ einfach durchzuführende Standardmethode erwiesen hatte, wurde ihr Prinzip auch auf die DES-Ether-Aminoalkyl-Derivate übertragen.

Abb. 39 macht den Syntheseweg zur Darstellung der gewünschten Derivate deutlich.

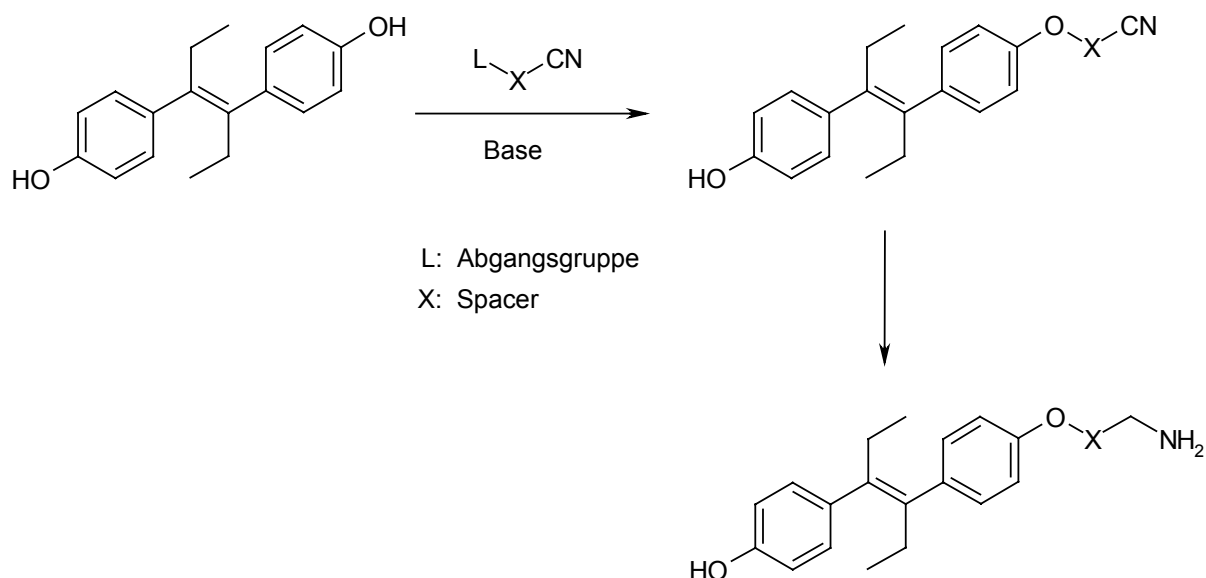


Abb. 39: Synthesekonzept zur Darstellung von DES-Ether-Aminoalkyl-Derivaten

6.2 Praktische Durchführung der Versuche

6.2.1 Darstellung der Carbonsäurenitril-Derivate von *trans*-DES

Im ersten Schritt wird DES mittels DBU in das Anion überführt und anschließend mit dem entsprechenden Bromcarbonsäurenitril versetzt. Die Reaktionslösung wird dann unter Rückfluss erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion destilliert man das Lösungsmittel ab und trennt das Produktgemisch auf dem Chromatotron (21.3.3). Hierbei erhält man sowohl das mono- als auch das disubstituierte DES-Derivat. Aufgrund des ähnlichen Laufverhaltens dieser beiden Derivate sind in allen Fällen mehrere Durchläufe, zum Teil unter Änderung des Lösungsmittels notwendig. Nach der Umkristallisation liegen die gesuchten Verbindungen analysenrein in Form farbloser Kristalle vor.

Mit Ausnahme der Verbindung **39a** konnten auf diese Weise alle gesuchten DES-Derivate hergestellt werden.

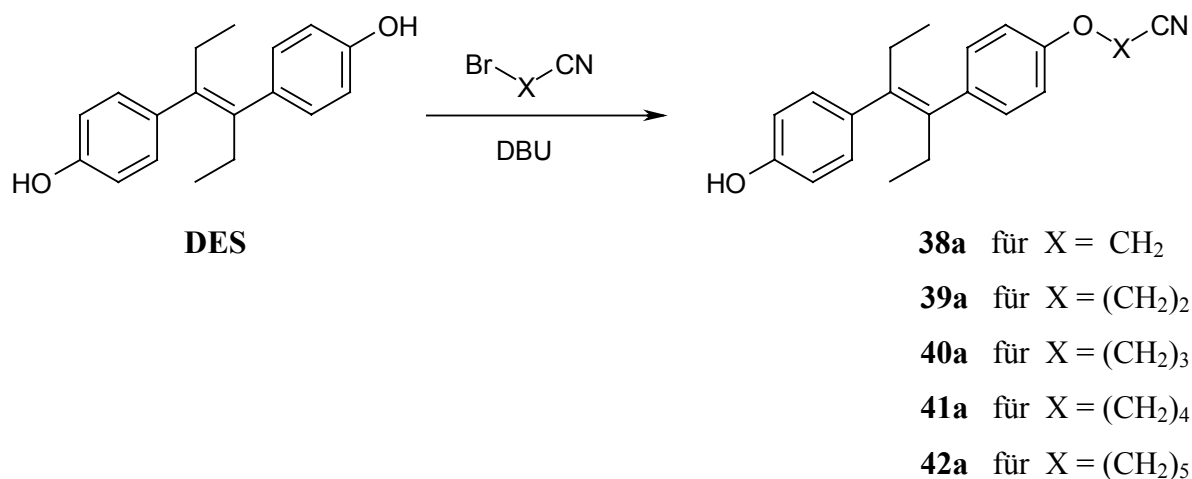
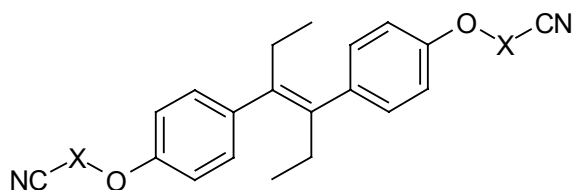


Abb. 40: Darstellung der DES-Ether-Carbonylnitril-Derivate

Auch die bei der Reaktion gleichzeitig entstehenden disubstituierten Derivate wurden gereinigt und analysiert.



- 38b** für $X = \text{CH}_2$
40b für $X = (\text{CH}_2)_3$
41b für $X = (\text{CH}_2)_4$
42b für $X = (\text{CH}_2)_5$

Abb. 41: DES-Dicarbonylnitril-Derivate

6.2.2 Darstellung der Aminoalkyl-Derivate von *trans*-DES

Die analysenrein dargestellten DES-Carbonylnitril-Derivate wurden nun unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid^[51,52,53] reduziert. Als Lösungsmittel wurde zunächst über Natrium getrockneter Ether eingesetzt. Nachdem sich die Nitril-Derivate jedoch allesamt äußerst schlecht in Ether lösten und die Ausbeuten zudem minimal waren,

wurden die Versuche zum Teil in Tetrahydrofuran (THF) wiederholt, allerdings war dadurch nur eine geringfügige Steigerung der Ausbeute zu erreichen.

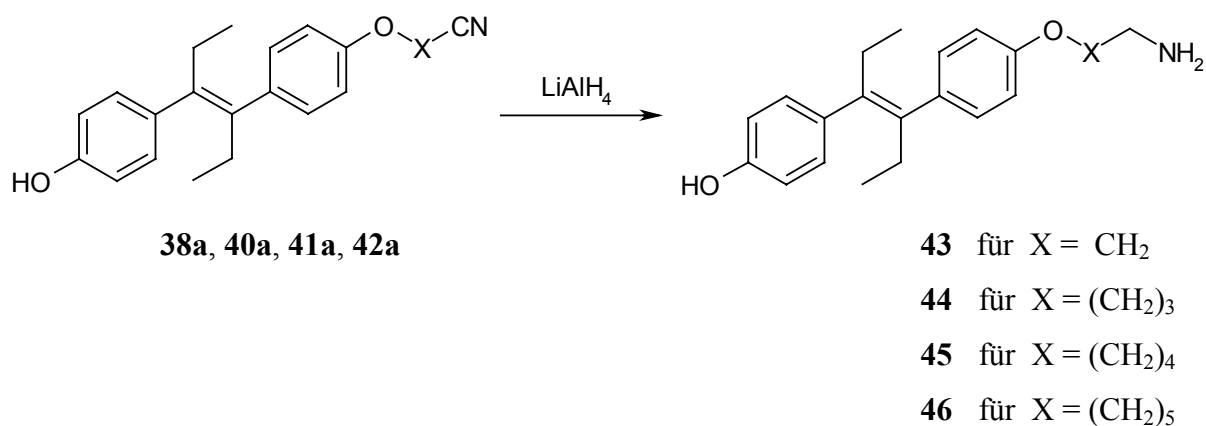


Abb. 42: Reduktion der DES-Carbonsäurenitril-Derivate

Die praktische Durchführung der Versuche fand jeweils unter Schutzgas statt. Zu einer Lösung von Lithium-aluminiumhydrid in THF wurde eine Lösung des entsprechenden Nitril-Derivats in THF getropft. Nach der üblichen Aufarbeitung ergab sich eine Mischung, die aus dem Edukt und dem erwarteten Produkt bestand. Die Trennung des erhaltenen Gemisches bereitete erhebliche Schwierigkeiten. Versuche, das jeweilige Aminoalkyl-Derivat mittels einer Säure-Base-Trennung aus diesem Gemisch zu isolieren, schlugen fehl, da sich die Ammoniumsalze dieser Verbindungen offensichtlich als hydrophob erwiesen. Umkristallisationsversuche und Reinigungsdurchläufe auf dem Chromatotron führten zwar zur Reindarstellung des gewünschten Produkts, die Ausbeuten waren aber extrem gering.

Erstaunlicherweise verlief also die Reduktion der Nitril-Derivate nicht so glatt und in dem Umfang wie erwartet. Diese Versuche wurden erst zum Ende der Arbeit abgeschlossen. Deshalb war es zeitlich nicht mehr möglich, eine andere Variante zur Reduktion von Nitrilen anzuwenden, z.B. die Bouveault-Blanc-Methode^[54] unter Verwendung von Natrium und Isopropanol. Wie bei der Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid sollte auch bei diesem Verfahren die olefinische Doppelbindung unangegriffen bleiben.

Auf eine Messung der Kreuzreaktivitäten wurde wegen der geringen Ausbeuten ebenso verzichtet wie auf die Kopplungsversuche mit Rinderserumalbumin.

6.3 Spektroskopische Daten

6.3.1 IR-Spektren

Die IR-Spektren der **DES-Carbonsäurenitril-Derivate 40a, 41a und 42a** weisen im Vergleich zum DES-Spektrum jeweils eine typische zusätzliche Bande im Bereich von 2260 cm^{-1} auf, die von der CN-Valenzschwingung herrühren.

Bei den entsprechenden **DES-Dicarbonsäuredinitril-Derivaten 40b, 41b und 42b** finden sich die Banden dieser Schwingung durchwegs bei niedrigerer Wellenzahl, etwa im Bereich von 2245 cm^{-1} .

Bei den beiden Derivaten mit dem kleinsten Spacer, **38a** und **38b**, fehlt die charakteristische CN-Bande ganz.

Die Spektren der **DES-Aminoalkyl-Derivate 43, 44, 45 und 46** ähneln erwartungsgemäß denen der entsprechenden Nitril-Derivate, natürlich ohne die CN-Bande.

6.3.2 ^1H -NMR-Spektren

Die ^1H -NMR-Spektren der **DES-Carbonsäurenitril-Derivate 38a, 40a, 41a und 42a** weisen erwartungsgemäß die Signale der Ethylgruppe des DES-Grundgerüsts als ein Triplett (0.76 ppm) bzw. als ein Quartett (2.11 ppm) auf. Zwischen 2.40 ppm und 2.62 ppm befinden sich die Peaks der Methylengruppe, die der Nitrilgruppe am nächsten ist. Bei Werten von 4.00 – 4.80 ppm liegen die Signale der O-CH₂-Protonen. Typisch sind die Signale der phenolischen Hydroxylgruppen, die im Bereich von 4.68 – 4.81 ppm zu erkennen sind. Analog den Carbonsäureester-Derivaten (siehe 3.5.2) finden sich bei diesen Verbindungen zwei AA'BB'-Systeme der aromatischen Protonen. Daraus ergeben sich vier dublettartige Signale im Bereich von 6.80 – 7.20 ppm.

Die **DES-Dicarbonsäuredinitril-Derivate 38b, 40b, 41b und 42b** zeigen aufgrund der vorliegenden Symmetrie für die aromatischen Wasserstoffatome nur ein AA'BB'-System, d.h. es erscheinen für sie nur zwei dublettartige Signale. Diese liegen für die Substanzen **40b, 41b und 42b** im Bereich von 6.90 ppm bzw. 7.13 ppm, für Verbindung **38b** leicht tieffeldverschoben bei 7.00 ppm bzw. 7.18 ppm. Die anderen Peaks liegen in denselben Bereichen wie bei den monosubstituierten DES-Derivaten.

Von den **DES-Aminoalkyl-Derivaten 43, 44, 45 und 46** wurde nur für die Verbindung **44** ein Spektrum erhalten, das eindeutige Zuordnungen zulässt. Die Signale der Ethylgruppen finden sich als ein Triplett bei 0.81 ppm (CH_3) bzw. als ein Multiplett bei 2.14 - 2.19 ppm (CH_2). In diesem Multiplett befindet sich ebenfalls der Peak für die Protonen der Aminogruppe. Bei 4.05 ppm ist das Signal der O- CH_2 -Gruppe zu erkennen. Analog den Carbonsäurenitril-Derivaten liefern auch hier die aromatischen Protonen zwei AA'BB'-Systeme. Deren dublettartige Signale liegen bei 6.86 ppm, 6.93 ppm, 7.10 ppm und 7.14 ppm.

6.3.3 ^{13}C -NMR-Spektren

Die ^{13}C -NMR-Spektren der **Carbonsäurenitril-Derivate** zeigen die Signale der Ethylgruppen des DES-Grundgerüsts bei 13 ppm bzw. 29 ppm. Die C-Atome der O- CH_2 -Gruppen liegen bei den Verbindungen **40a, 41a und 42a** übereinstimmend bei Werten um 65 – 67 ppm, lediglich für das Derivat **38a** ergibt sich mit einem Wert von 54 ppm eine Verschiebung zu höherem Feld. Die Signale der aromatischen C-Atome finden sich im Bereich von 113 – 157 ppm.

Bei den **Dicarbonsäuredinitril-Derivaten 38b, 40b, 41b und 42b** finden sich die entsprechenden Werte, die Symmetrie der Moleküle führt hier jedoch zu einer geringeren Anzahl der Peaks der aromatischen C-Atome.

Das einzige Spektrum der **DES-Aminoalkyl-Derivate 43, 44, 45 und 46**, das eindeutige Zuordnungen zulässt, ist auch hier das der Verbindung **44**. Bis auf die Signale der zusätzlichen Methylengruppe (42 ppm) finden sich die Peaks der anderen C-Atome im Bereich der Werte, die auch für das entsprechende Carbonsäurenitril-Derivat gefunden worden waren.

6.3.4 Massenspektren

In den Massenspektren der mono- und disubstituierten **Nitril-Derivate** weisen die Molekülionenpeaks jeweils die größte Intensität auf. Charakteristisch ist in allen Fällen die Abspaltung einer Ethylgruppe aus dem DES-Grundgerüst. Deutlich erkennbar ist ebenfalls die Spaltung der Etherbindung. Ansonsten sind die Signale allesamt von geringer Intensität.

Bei den **Aminoalkyl-Derivaten 43** und **44** sind die Molekülionenpeaks mit mittleren Intensitäten zwar vertreten, die größten Signale rühren jedoch vom DES-Fragment her. Die Spaltung der Etherbindung ist also der entscheidende Schritt. Danach findet jeweils die Abspaltung einer Ethylgruppe aus dem DES-Grundkörper statt. Bei den Verbindungen **45** und **46** besitzen die Molekülionenpeaks die größten Intensitäten. Auch hier ist zunächst die Spaltung der Etherbindung zu beobachten, gefolgt von einer Abtrennung einer Ethylgruppe. Für **44**, **45** und **46** lassen sich zudem deutlich die Signale der Aminoalkyl-Reste finden.

7. Herstellung der Östrogen-Rinderserumalbumin-Konjugate

7.1 Aktivierung der Carbonsäure-Derivate

Ziel aller bislang aufgeführten Versuche war es, wie bereits in der Einleitung beschrieben, Verbindungen zu herzustellen, die an Rinderserumalbumin (BSA) gekoppelt werden können. Auf der einen Seite des Moleküls sollte die für die Rezeptorerkennung notwendige Struktur erhalten bleiben. Auf der anderen Seite wurde eine kovalente Bindung mit dem Protein angestrebt. Um die neu synthetisierten Carbonsäure-Derivate von *trans*-Diethylstilbestrol, *meso*-Hexestrol und Bisphenol A an Rinderserumalbumin koppeln zu können, ist es zunächst notwendig, sie zu aktivieren, d.h. ihre Reaktivität gegenüber den Aminogruppen des BSA zu erhöhen. Obgleich es sehr viele Möglichkeiten gibt, ein Molekül zu aktivieren, wird der Weg von der Carbonsäure zum Amid über einen aktivierten Ester in den meisten Methoden bevorzugt. Besonders häufig werden *N*-Hydroxysuccinimidester (NHS-Ester) verwendet. Als eine der wichtigsten Methoden zu ihrer

Darstellung gilt die sogenannte Carbodiimid-Methode^[55]: Die Carbonsäure wird dabei mit Dicyclohexylcarbodiimid und NHS in einen NHS-Ester verwandelt. Eine bessere Variante stellt die Verwendung wasserlöslicher Carbodiimide, wie des *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorids (EDC), dar^[56].

Weitere Möglichkeiten stehen mit dem Einsatz von *N,N'*-Disuccinimidylcarbonat (DSC)^[57,58] bzw. *N*-Hydroxysulfosuccinimid^[59] anstelle von NHS zur Verfügung. Eine Optimierung dieser Methoden stellt ein Verfahren dar, das einige dieser verschiedenen Möglichkeiten verbindet^[60]. Nach dieser Methode wurden für diese Arbeit die Carbonsäuren mit EDC/NHS

in DMSO in die entsprechenden NHS-Ester überführt. Eingesetzt wurden die Carbonsäure-Derivate **8**, **21** und **32**, also die Derivate mit dem kleinsten Spacer, d.h. mit einer CH₂-Gruppe zwischen der Ether- und der Carboxyl-Funktion.



Abb. 43: Darstellungsprinzip der NHS-Ester

Die Darstellung der NHS-Ester fand jeweils *in situ* statt, also ohne Isolierung des Zwischenprodukts.

7.2 Darstellung der BSA-Konjugate

Als Biokonjugate bezeichnet man Verbindungen, in denen organischen Moleküle, Peptide oder Proteine an andere Proteine wie z.B. KLH (keyhole limpet hemocyanin), Rinderserumalbumin, Myoglobin oder synthetische Polypeptide gekoppelt sind. Der Einsatz dieser Biokonjugate ist vielfältig. So werden sie eingesetzt zur Produktion von Antikörpern, in der Erforschung von Immunreaktionen und bei der Produktion von Impfstoffen.

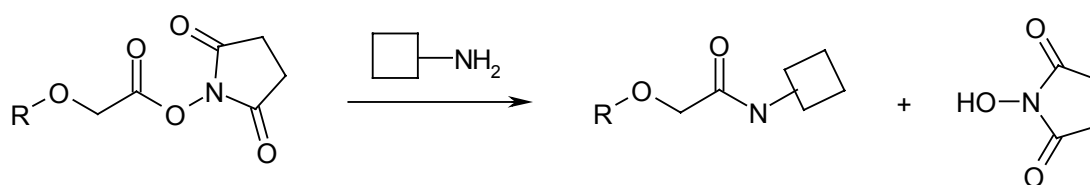
Auch Steroid-Protein-Konjugate haben, seitdem effektive Methoden zu ihrer Kopplung entwickelt wurden^[61,62], ein breites Anwendungsfeld gefunden. Wichtige Bereiche sind die Produktion von Antisera^[63,64,65], Untersuchungen an spezifischen Antikörpern^[66,67, 68, 69] und vor allem die Darstellung von Rezeptoren^[70,71,72,73].

Die Kopplung einer Substanz an ein Protein kann mit zahlreichen Methoden durchgeführt werden^[74,75]. Für derartige Kopplungen sind gewisse Bedingungen^[38] zu beachten:

Die Reaktionen müssen ohne störende Nebenprodukte, bei Raumtemperatur, in wässrigem Medium bei fast neutralem pH und mit hoher Ausbeute ablaufen. Zur Kopplung fähig sind in Proteinen vorwiegend reaktive Aminosäurereste^[76,77], wogegen *N*-terminale Aminogruppen oft nicht zugänglich sind. In Frage kommen also Lysin- oder Cysteinreste. Da die dabei gebildeten Amide chemisch sehr stabil sind, sind Lysinreste die einfachste und direkteste

Weise, um ein Protein zu derivatisieren. BSA besitzt 59 Lysin-Reste, von denen nur 30-35 für die Derivatisierung verfügbar sind.

Die Kopplung von NHS-Estern mit Proteinen erfolgt immer in neutralen bis basischen Puffern. Für diese Arbeit wurde eine Vorschrift verwendet, die bereits bei zahlreichen Immunoassay-Komponenten Anwendung fand^[60].



47 für R = DES-Rest

48 für R = Hexestrol-Rest

49 für R = Bisphenol A-Rest

Abb. 44: Kopplung von NHS-Estern an ein Protein

Die in 7.1 beschriebene Lösung wird nach 24 h zu einer Lösung von BSA in Natriumhydrogencarbonatpuffer pipettiert. Nach 24-stündigem Rühren, wobei die Lösung klar bleibt, wird sie mit dem doppelten Volumen gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt. Der dabei ausfallende Niederschlag konnte mit den zur Verfügung stehenden Mitteln nicht abgetrennt werden. Die Reaktionslösung wurde deshalb an den Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Hock weitergegeben, dem eine für die Abtrennung nötige Ultrazentrifuge zur Verfügung steht. Dort wurde, der Anleitung gemäss, der erhaltene Niederschlag wieder mit Phosphatpuffer aufgelöst und die Fällung einmal wiederholt. Zur Reinigung des Produkts fand eine Dialyse statt.

Die Verknüpfung war jeweils erfolgreich. Mit diesen Produkten wurden anschließend Versuche zur Bindung an den Östrogen-Rezeptor durchgeführt^[44]. Bislang wurde zwar noch keine derartige Bindung gefunden, die momentan zur Verfügung stehenden Ergebnisse sind allerdings noch als vorläufig zu betrachten und bedürfen einer Überprüfung in größerem Rahmen. Um die Herstellungsdauer zu verkürzen und damit eine eventuell denkbare Alterung des biologischen Materials zu verhindern, scheint bei einer Wiederholung der Versuche eine Durchführung vor Ort sinnvoll. Aus Zeitgründen war dies im Rahmen dieser Arbeit aber nicht mehr möglich.

8. Zusammenfassung

Ziel dieses Teil der Arbeit war einerseits die Darstellung von Carbonsäure-Derivaten von *trans*-Diethylstilbestrol, *meso*-Hexestrol und Bisphenol A, andererseits die Synthese von Alkylamino-Derivaten von *trans*-Diethylstilbestrol. Nach der Kopplung an Rinderserumalbumin sollten sie als Beschichtungsmaterial für ein neues Testverfahren, den sogenannten ELRA, zum Einsatz kommen.

Zur Darstellung der gesuchten Carbonsäure-Derivate wurde ein neues Konzept entwickelt. Nachdem sich der direkte Weg über die Verwendung von Carbonsäuren bzw. Carbonsäureanhydriden als nicht praktikabel erwiesen hatte, wurde eine Methode entwickelt, über die entsprechenden Carbonsäureester zu den gesuchten Carbonsäure-Derivaten zu gelangen. Die entsprechenden Edukte wurden, unter Verwendung von DBU als Base, deprotoniert und mit einer homologen Reihe von Bromcarbonsäureestern versetzt. Die auf diese Weise erhaltenen Derivate wurden zu den entsprechenden Carbonsäure-Derivaten verseift. Diese Methode führte in nahezu allen Fällen zum Erfolg. Auch für die Synthese der Carbonsäurenitril-Derivate erwies sie sich als geeignet. Übereinstimmend war lediglich in den Versuchen mit den verschiedenen Brompropionsäure-Derivaten keine Umsetzung zu beobachten.

Die Ermittlung der Kreuzreaktivitäten der Carbonsäure-Derivate war von speziellem Interesse. Diese Werte sollten z.B. Hinweise dafür liefern, wie sich Art und Länge des verwendeten Spacers auf die Bindungsaffinität zum Östrogenrezeptor E α auswirken.

Tatsächlich lassen sich aus den erhaltenen Ergebnissen folgende Schlüsse ziehen:

Bei den Versuchen mit DES ist eine erhebliche Absenkung der Bindungsaffinitäten der Derivate im Vergleich zum Ausgangswert von 80.3 % für DES zu beobachten. Bis auf das Derivat mit dem Benzyl-Spacer **13** (mit einem Wert von 11.45 %) liegen die Werte aller anderen unter 10 %. Zudem findet man eine deutlich größer werdende Kreuzreaktivität mit steigender Kettenlänge des Spacers. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, dass die Bindung der DES-Einheit an den Rezeptor mit zunehmendem Abstand der Carboxylgruppe von dieser immer weniger gestört wird.

Bei den Hexestrol-Carbonsäure-Derivaten ist eine ähnliche Tendenz zu beobachten. Ausgehend von einem Wert von 31.1 % sinken die ermittelten Werte auf unter 4 %. Auch hier findet man, analog den Ergebnissen für DES, einen Anstieg der Werte mit steigender

Kettenlänge, der allerdings nicht so stark ausfällt wie bei letzteren. Den größten Wert weist wiederum die Verbindung mit dem Benzyl-Spacer **25** auf.

Mit Bisphenol A war bewusst eine Substanz zur Derivatisierung ausgewählt worden, die mit einem Wert von 0.25 % Kreuzreaktivität eine sehr geringe Bindungsaffinität zum Rezeptor besitzt. Mit Werten unter 0.03 % finden sich bei allen untersuchten Carbonsäure-Derivaten äußerst geringe Bindungsaffinitäten, die aber offensichtlich nicht von der Art und Größe des verwendeten Spacers abhängen.

Das größte der bei diesen Versuchen auftretenden Probleme stellte die Auftrennung des in allen Fällen erhaltenen Produktgemisches aus nichtumgesetztem Edukt, mono- und disubstituiertem Derivat dar. Die Lösung dieses Problems brachte der Einsatz des sogenannten Chromatotrons, das selbst eine Trennung farbloser, äußerst nahe beieinander laufender Substanzen ermöglicht. Analysenreine Darstellungen der mono- und disubstituierten Derivate waren auf diese Weise zu erreichen.

Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Bindung einer Substanz an den Östrogenrezeptor wird momentan das Vorhandensein einer phenolischen Hydroxylgruppe postuliert. Um weitere Aufschlüsse in dieser Richtung zu bekommen zu können, wurden auch von den als Zwischenprodukte erhaltenen Carbonsäureester- und Dicarbonsäurediester-Derivaten die Kreuzreaktivitäten bestimmt. Die Carbonsäureester-Derivate weisen dabei prinzipiell geringere Werte auf als die entsprechenden Carbonsäure-Derivate, wobei auch hier die Tendenz eines Anstiegs der Affinität zum Rezeptor mit steigender Kettenlänge beobachtet werden kann.

Interessant sind die Ergebnisse der Messungen an den Dicarbonsäurediester-Derivaten. Die Werte liegen allesamt unter 1 %, wobei z.B. für die DES-Derivate nur Werte im Bereich von 0.01 - 0.02 % ermittelt wurden. Diese Resultate lassen den Schluß zu, dass für eine starke Bindung an den Rezeptor tatsächlich eine freie phenolische Hydroxylgruppe vorhanden sein muss.

Von den DES-, Hexestrol- und Bisphenol A-Derivaten mit dem kleinsten Spacer, d.h. mit einer Methylengruppe zwischen der Ether- und der Carboxyl-Funktion (**8**, **21** und **32**) wurden Konjugate mit Rinderserumalbumin (BSA) hergestellt. Nach der Aktivierung der Carboxylgruppe zu einem reaktiven NHS-Ester wurde durch Knüpfung einer Amidbindung das entsprechende BSA-Konjugat gewonnen. Da die Möglichkeiten zur Aufarbeitung und Reinigung nicht zu Verfügung standen, wurden die Reaktionslösungen an den kooperierenden Arbeitskreis von Prof. Dr. B. Hock weitergegeben. Die dort ebenfalls durchgeführten Versuche zur Bindung dieser Konjugate an den Östrogenrezeptor zeigten bisher keinen

Erfolg. Obgleich die im Moment vorliegenden Ergebnisse nur als vorläufig zu betrachten sind und einer genaueren Überprüfung bedürfen, sind weitere Wiederholungen nötig, eventuell unter Verwendung anderer Carbonsäure-Derivate, um genauere Aussagen machen zu können. Wichtig wäre es in diesem Zusammenhang, die Kopplung in dem Labor durchzuführen, in dem die weiteren Tests vorgenommen werden. Durch die rasche Weiterbehandlung würde eine mögliche Alterung des organischen Materials, das eventuell bei diesen Verbindungen eine Rolle spielen könnte, vermieden werden.

2. Teil

9. Einleitung

Ein weiteres Konzept^[78], östrogen wirksame Schadstoffe in der Umwelt anhand ihrer biologischen Aktivität zu identifizieren und quantitativ zu erfassen, beschäftigt sich ebenfalls mit der Bestimmung der kompetitiven Bindung östrogenen Stoffe an isolierte Rezeptoren über die Verdrängung markierter östrogenen Wirkstoffe. Hierzu bietet sich eine Verknüpfung von östrogenen Substanzen wie z.B. 17β -Östradiol oder *trans*-Diethylstilbestrol mit Enzymen über Ankergruppen an. Eine quantitative Bestimmung erfolgt über eine Verdrängungsreaktion dieser markierten Substanzen durch eine andere östrogene Verbindung. Die Konzentration des Östrogens wird dann über die Aktivität des freigesetzten Enzym-Substrat-Konjugats in der überstehenden Lösung ermittelt. Eine Alternative zu dem Enzym-Test ist die Entwicklung eines schneller durchführbaren Fluoreszenz-Tests, bei dem ein Fluoreszenzfarbstoff die Rolle des Enzyms übernimmt.

Zur praktischen Durchführung des oben beschriebenen Konzepts ist es grundsätzlich notwendig, einen Fluorophor über einen Spacer mit dem östrogenen Wirkstoff zu verknüpfen, der dann seinerseits an den Östrogen-Rezeptor binden kann.

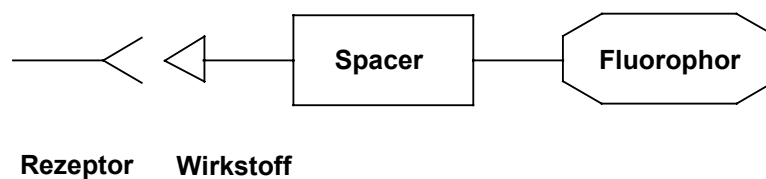


Abb. 45: Konzept des Fluoreszenz-Tests

Verschiedene Versuche, das synthetische Östrogen *trans*-Diethylstilbestrol an einen Perylenfluoreszenzfarbstoff zu knüpfen, blieben ohne den gewünschten Erfolg^[78]. Als

Fluorophor wurde in diesen Fällen das Perylen-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-System (**Abb. 46**) eingesetzt, das sich durch große Photostabilität und chemische Beständigkeit auszeichnet. Über den Substituenten R^1 können Eigenschaften wie Löslichkeit und Hydrophilie des Farbstoffs beeinflusst werden. Aufgrund der Fluoreszenzausbeute von annähernd 100 % kann zudem mit einer hohen Nachweisempfindlichkeit gerechnet werden^[79].

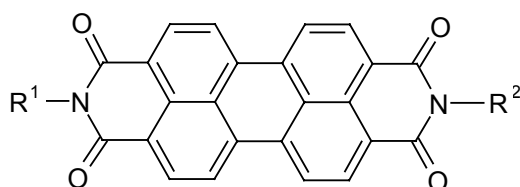


Abb. 46: Perylen-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-System

Über den Substituenten (Spacer) R^2 sollte das Östrogen *trans*-DES gebunden werden. So wurde bereits versucht, als R^2 verschiedenste Systeme mit endständigen Anhydrid-, Säurechlorid- oder Carbonsäure-Funktionen in das Farbstoffmolekül einzuführen, die im zweiten Schritt mit einer phenolischen Hydroxylgruppe des *trans*-DES verestert werden sollten. Keiner dieser Versuche führte jedoch bisher zur Darstellung eines analysenreinen Fluorophor-Wirkstoff-Konjugats^[78].

10. Problemstellung

Nachdem mittlerweile über die Derivatisierung von *trans*-DES östrogen wirksame Substanzen mit bestimmten funktionellen Gruppen zur Verfügung standen, lag es nahe, den umgekehrten Weg der Verknüpfung zu versuchen: DES-Carbonsäure-Derivate sollten mit *N*-(Alkyl)- bzw. *N*-(Aryl)-*N'*-(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)en^[78] (**50**) verestert werden. Die auf diese Weise entstandenen Moleküle würden, wie in **Abb. 45** dargestellt, einerseits einen Farbstoff und andererseits ein zur Rezeptorbindung geeignetes Östrogen mit einer phenolischen Hydroxylgruppe enthalten.

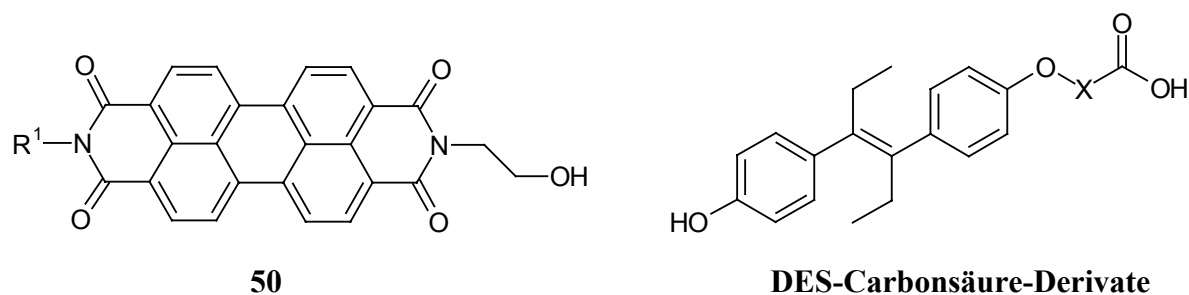


Abb. 47: Komponenten einer Fluorophor-Wirkstoff-Kopplung

Nachdem im Arbeitskreis aber auch ein Farbstoff des Perylen-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-Systems mit einer terminalen Carbonsäure^[80] (**51**) hergestellt worden war, wurde zudem eine direkte Veresterung dieses Farbstoffs mit DES angestrebt.

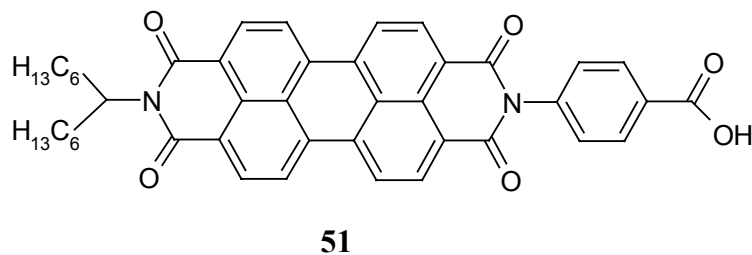


Abb. 48: 4-[*N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure (**51**)

Als eine weitere Komponente für eine Farbstoff-DES-Kopplung wurde ein Farbstoff-System ausgewählt, das eine Carbonsäure direkt am Perylenkern^[81] trägt.

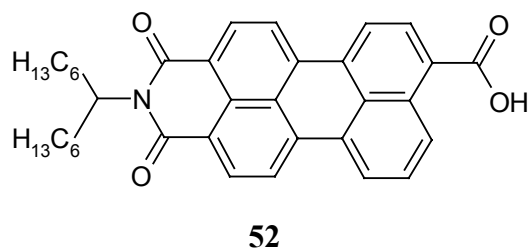


Abb. 49: *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-dicarboximid-9-carbonsäure (**52**)

11. Umsetzung von *N*-(Alkyl)- bzw. *N*-(Aryl)-*N'*-(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)en mit Carbonsäure-Derivaten von *trans*-Diethylstilbestrol

11.1 Synthesekonzept für Fluorophor-Wirkstoff-Konjugate

Mit einer Auswahl der im 1. Teil dieser Arbeit hergestellten DES-Carbonsäure-Derivate sollte über eine Veresterung eine Verknüpfung mit Perylenfarbstoffen versucht werden, die terminale Hydroxylgruppen besitzen.

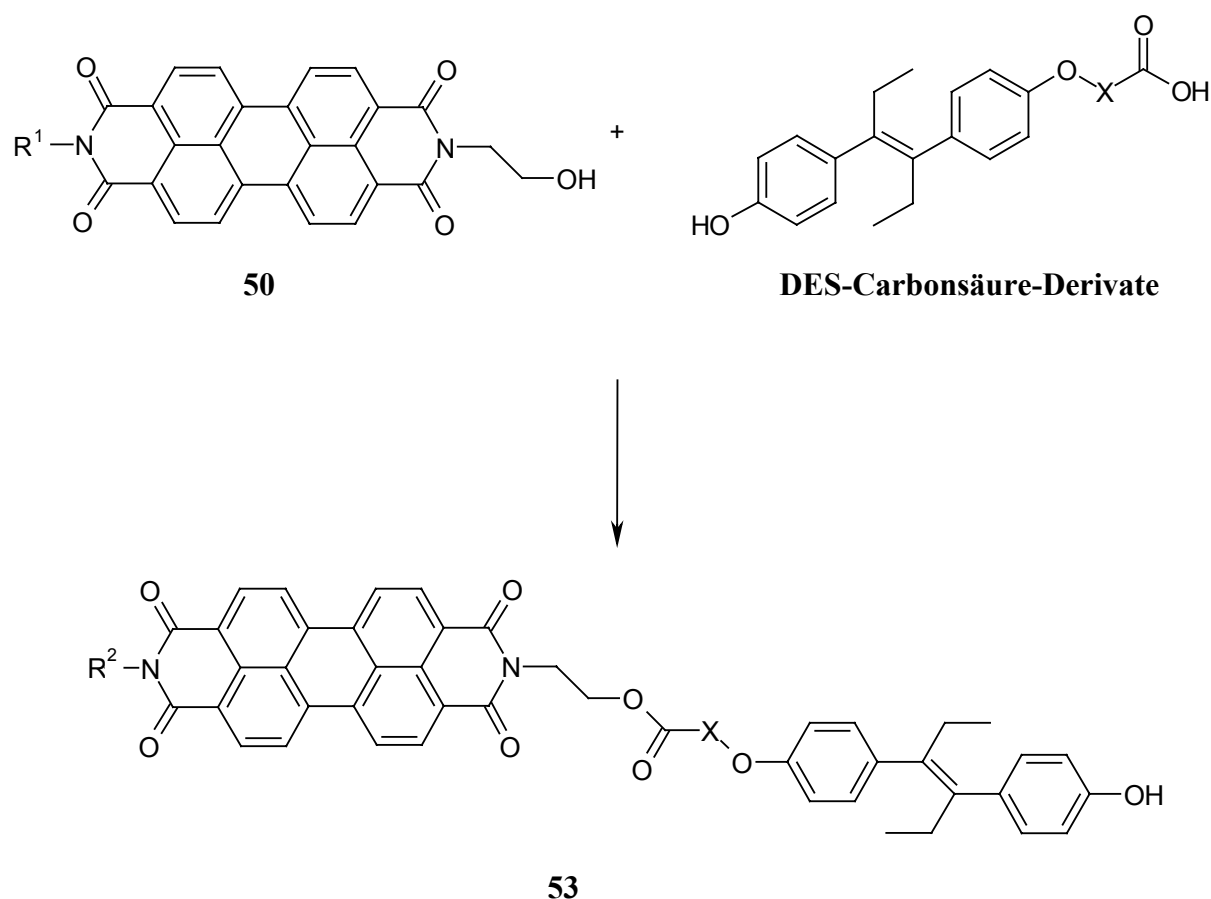


Abb. 50: Syntheseweg für Fluorophor-Wirkstoff-Konjugate **53**

11.2 Praktische Durchführung der Versuche

In vorausgegangenen Experimenten^[78] war der Versuch unternommen worden, die Veresterung einer Carbonsäure mit DES über das entsprechende Säurechlorid unter Schotten-Baumann-Bedingungen^[82] zu bewerkstelligen. Nachdem diese Versuche nicht zu dem gewünschten Erfolg geführt hatten, sollte nun eine Veresterung säurekatalysiert über azeotrope Destillation^[83] versucht werden. Als Lösungsmittel wurde Toluol eingesetzt, mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator.

Zum Einsatz kamen folgende Komponenten:

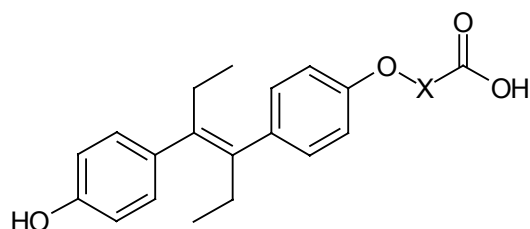
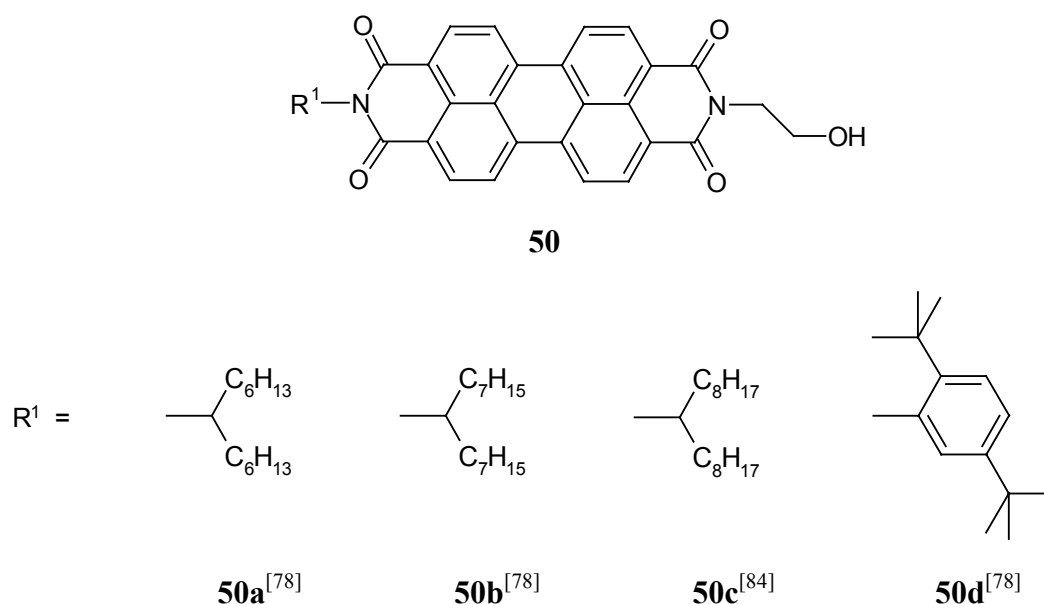


Abb. 51: Komponenten der Fluorophor-Wirkstoff-Kopplung

Den Farbstoff **50c** stellte mir dankenswerterweise M. Speckbacher zur Verfügung. Die Substanzen **50a**, **50b** und **50d** wurden nach der Vorschrift von S. Saulich^[78] hergestellt. Dabei setzte man die entsprechenden *N*-(Alkyl)-bzw. *N*-(Aryl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximide) unter basischen Bedingungen über eine S_N2-Reaktion mit 2-Bromethanol um. Diese Methode hatte sich gegenüber vorher angewandten Verfahren^[85,86] durchgesetzt, da größere Ausbeuten und weniger Nebenprodukte erzielt werden konnten.

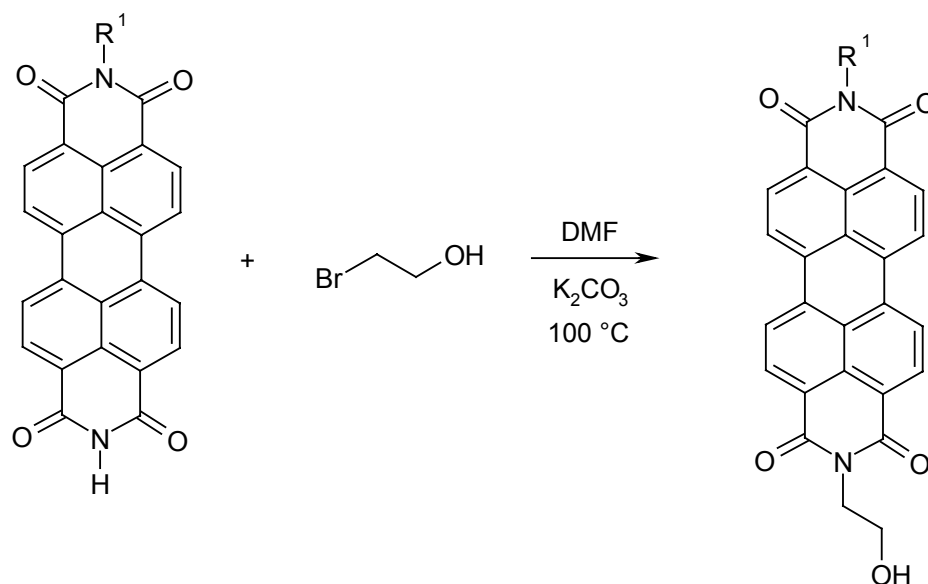


Abb. 52: Schema zur Darstellung der Perylenfarbstoffe **50a**, **50b** und **50d**

Zusammenfassend eine Aufstellung der dargestellten Fluorophor-DES-Konjugate **53**:

Fluorophor-DES-Konjugat	Farbstoff-Komponente	DES-Carbonsäure-Derivat	Rest R ¹	Spacer X
53a	50a	8	C ₁₃ H ₂₇	CH ₂
53b	50a	9	C ₁₃ H ₂₇	(CH ₂) ₃
53c	50b	10	C ₁₅ H ₃₁	(CH ₂) ₄
53d	50c	10	C ₁₇ H ₃₅	(CH ₂) ₄
53e	50c	11	C ₁₇ H ₃₅	(CH ₂) ₅
53f	50d	9	C ₁₄ H ₂₁	(CH ₂) ₃

Die Perylen-Alkohole **50a-d** erhitzte man dann zusammen mit dem entsprechenden DES-Carbonsäure-Derivat in Toluol unter Rückfluss. Das dabei entstehende Toluol/Wasser-Gemisch wurde während der Reaktion laufend azeotrop abdestilliert.

Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man jeweils eine dunkelrote Produktmischung, die auf dem Chromatotron grob in zwei Fraktionen aufgetrennt wurde. In der ersten dieser beiden Fraktionen konnte in allen Fällen der Molekülionenpeak des gewünschten Konjugats detektiert werden. Trotz mehrfacher Versuche war eine analysenreine Dargestellung dieser Verbindungen jedoch nicht möglich.

11.3 Spektroskopische Daten

Die **IR-Spektren** der Verbindungen **53a-f** eignen sich wenig zur Identifizierung, da die meisten charakteristischen Banden der DES-Derivate von den Banden der Perylenfarbstoffe überdeckt werden. Lediglich im Bereich von $1150 - 1250 \text{ cm}^{-1}$ sind zwei für das DES typische Banden der C-O-Valenzschwingung zu finden.

Die **^1H -NMR-Spektren** und **^{13}C -NMR-Spektren** der Verbindungen **53a-f** waren allesamt nicht eindeutig interpretierbar, da sich diese Verbindungen in CDCl_3 nur schwer lösen. Zudem war eine Reindarstellung, wie bereits erwähnt, nicht möglich gewesen.

Den **Massenspektren** der Verbindungen **53a-f** kann eindeutig die Entstehung der gewünschten DES-Fluorophor-Konjugate entnommen werden. Die Molekülionenpeaks sind zwar jeweils mit äußerst geringer Intensität ($< 2 \%$) zu finden, die Spaltprodukte lassen jedoch auf die gesuchten Strukturen schließen. Übereinstimmend lässt sich folgendes Zerfallsmuster erkennen:

Im ersten Schritt wird bei den Verbindungen **53a-e** die Esterbindung gespalten. Die Peaks der Fragmente, die dabei entstehen, besitzen allesamt große Intensitäten. In allen Fällen folgt dieser Spaltung die Abtrennung des Alkyl-Restes vom Farbstoffgrundgerüst. Das daraus resultierende Fragment besitzt jeweils den Peak mit der größten Intensität. Im Anschluß daran findet eine Eliminierung des Ethylen-Restes über eine McLafferty-Umlagerung^[87] statt. Eine Ausnahme bildet Verbindung **53f**. Hier kann einerseits die Abtrennung einer *tert*-Butyl-

Gruppe beobachtet werden, der sich die Spaltung der Esterbindung anschließt. Allerdings ist ebenfalls der Peak zu finden, der entsteht, wenn zunächst die Esterbindung gespalten wird.

12. Umsetzung von 4-[*N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure mit *trans*-Diethylstilbestrol

12.1 Synthese von 4-[*N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure-(4-[1-ethyl-2(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenyl)-ester (54)

Im Arbeitskreis war von W. Jona^[80] u.a. der Perylenfarbstoff **51** hergestellt worden, der eine aromatische Carbonsäure trägt. Dieser Farbstoff wird durch die Kondensation von *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-imid mit 4-Aminobenzoesäure synthetisiert.

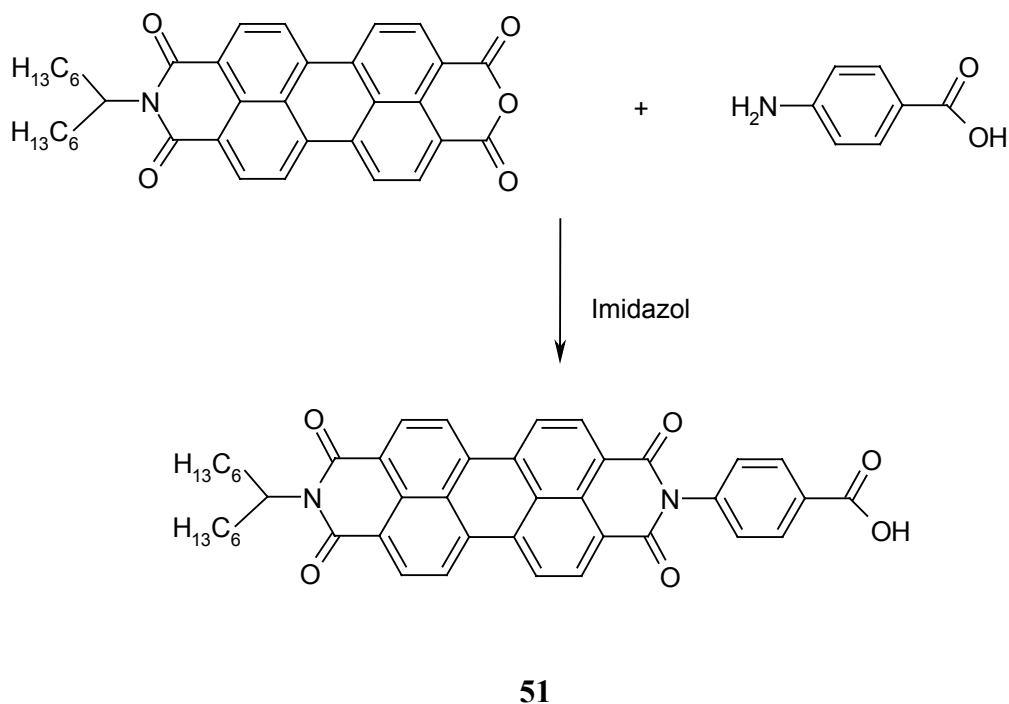


Abb. 53: Darstellung des Farbstoffs **51**

Der Farbstoff **51** sollte nun mit DES verestert werden. Zur Veresterung wurde hier mit der Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) unter Verwendung von 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) als Katalysator aktiviert. Diese Methode hatte sich für die Darstellung sterisch anspruchsvoller Ester z.B. von Steroiden bereits in vielen Fällen bewährt^[88-92].

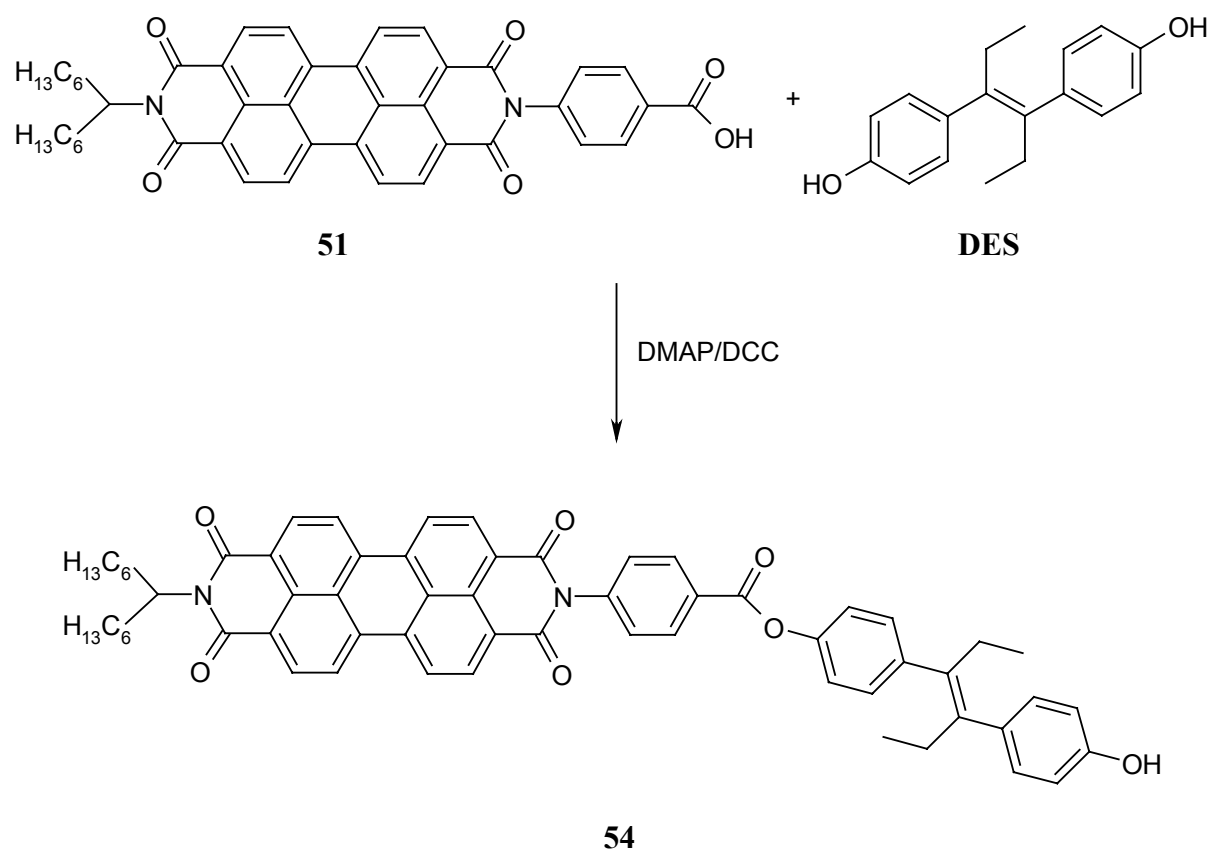


Abb. 54: Darstellung des Fluorophor-DES-Konjugats **54**

Die praktische Durchführung dieser Methode führte zur Darstellung des gewünschten Konjugats 4-[*N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-perylene-3,4:9,10-bis(dicarbox-imid)-yl]-benzoesäure-(4-[1-ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenyl)-ester (**54**). Als Hauptprodukt war jedoch erstaunlicherweise das Carbonsäureamid 4-[*N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäurecyclohexylamid (**55**) entstanden.

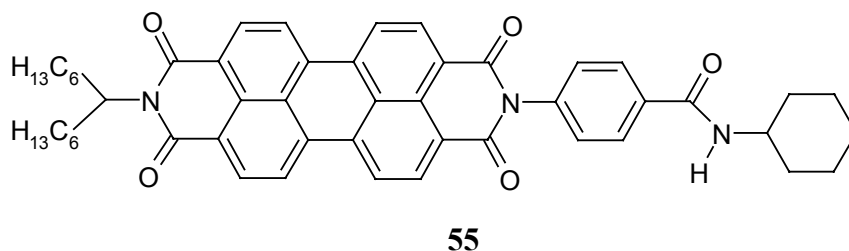


Abb. 55: Struktur des Carbonsäureamids **55**

Unter den gegebenen Versuchsbedingungen ist demnach die Bildung des Säureamids bevorzugt. Eine Wiederholung des Versuch, bei der die Reaktionslösung unter Rückfluss erhitzt wurde, brachte exakt dasselbe Ergebnis.

Die Bildung des Säureamids wird in keiner der Veröffentlichungen erwähnt, die erhaltenen Befunde decken sich jedoch mit denen von Ch. Wagner^[93], der mit der geschilderten Methode versuchte, das entsprechende Fluorophor-Dihydrotestosteron-Konjugat herzustellen. Er erhielt ebenfalls das gewünschte Produkt, das Hauptprodukt war aber auch in diesem Fall das Säureamid **55**.

12.2 Spektroskopische Daten

Die **IR-Spektren** der Substanzen **54** und **55** unterscheiden sich deutlich. Das Spektrum des Säureamids **55** entspricht im wesentlichen dem der Perylenfarbstoffe, die typischen Säureamid-Schwingungen werden von den starken Farbstoffbanden in diesen Bereichen überlagert. Im Spektrum des Konjugats **54** finden sich im Bereich von $1150 - 1250\text{ cm}^{-1}$ die für das DES typische Banden der C-O-Valenzschwingung. Auch bei Werten von $1510 - 1700\text{ cm}^{-1}$ sind hier zusätzliche Banden zu erkennen, die dem DES zugeordnet werden können.

Die in CDCl_3 aufgenommenen **$^1\text{H-NMR-Spektren}$** von **54** und **55** sind nicht verwertbar. Erst die in $[\text{d}_6]\text{-DMSO}$ bei $90\text{ }^\circ\text{C}$ erstellten Spektren lassen in einzelnen Bereichen zumindest eine vage Interpretation der Signale zu. Im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ des Säureamids **55** überlagern sich die Signale der aliphatischen Protonen des Farbstoff-Restes und der des Cyclohexyl-Restes, so dass eine eindeutige Zuordnung sehr schwer ist. Im Bereich der aromatischen Protonen sind, wie erwartet, nur die Signale der Protonen des Perylenkerns zu finden. Im Gegensatz dazu finden sich im $^1\text{H-NMR-Spektrum}$ des Konjugats **54** zusätzlich die für das DES

typischen vier dublettartigen Signale der AA'BB'-Spektren der aromatischen Protonen. Erschwert wird hier die Zuordnung der Signale durch das Auftreten der für das DES typischen Peaks des entsprechenden (Z)-Isomeren.

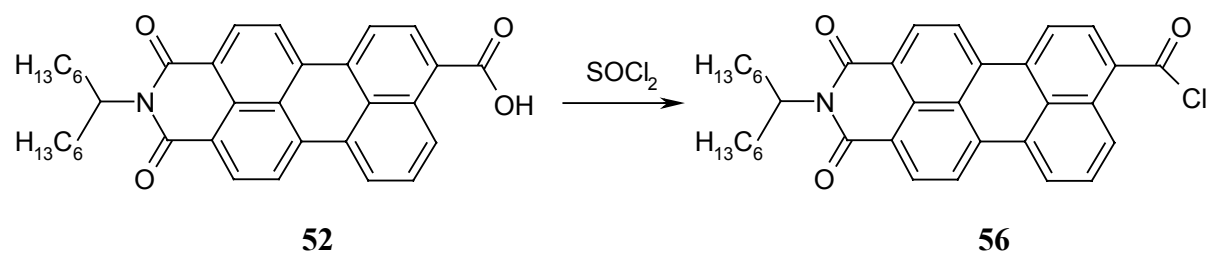
Die **Massenspektren** von **54** und **55** weisen jeweils deutliche Molekülionenpeaks aus. Für das Säureamid **55** lässt sich zunächst eine Spaltung der Amidbindung beobachten, gefolgt von der Abspaltung des aliphatischen Rests des Farbstoffs. Eine deutlich größere Intensität weist jedoch der Peak des Fragments auf, das nach der Abspaltung des aliphatischen Rests vom Ausgangsmolekül entsteht. Die anschließende Abspaltung des Cyclohexyl-Rests führt dann zur Bildung des Fragments, dessen Peak die größte Intensität des Spektrums besitzt. Bei Verbindung **54** führt dagegen die Esterspaltung zur Bildung des Rests, dessen Signal die größte Intensität aufweist. Danach findet eine Abspaltung des aliphatischen Rests statt.

Die hochaufgelösten Massenspektren der beiden erhaltenen Substanzen **54** und **55** bestätigten die Herstellung der Substanzen.

13. Umsetzung von *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4-dicarboximid-9-carbonsäure mit *trans*-Diethylstilbestrol

13.1 Synthesekonzept für das Fluorophor-Wirkstoff-Konjugat

In diesem Fall sollte zunächst aus der *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4-dicarboximid-9-carbonsäure das entsprechende Carbonsäurechlorid^[81] hergestellt und dieses mit DES zur Reaktion gebracht werden.



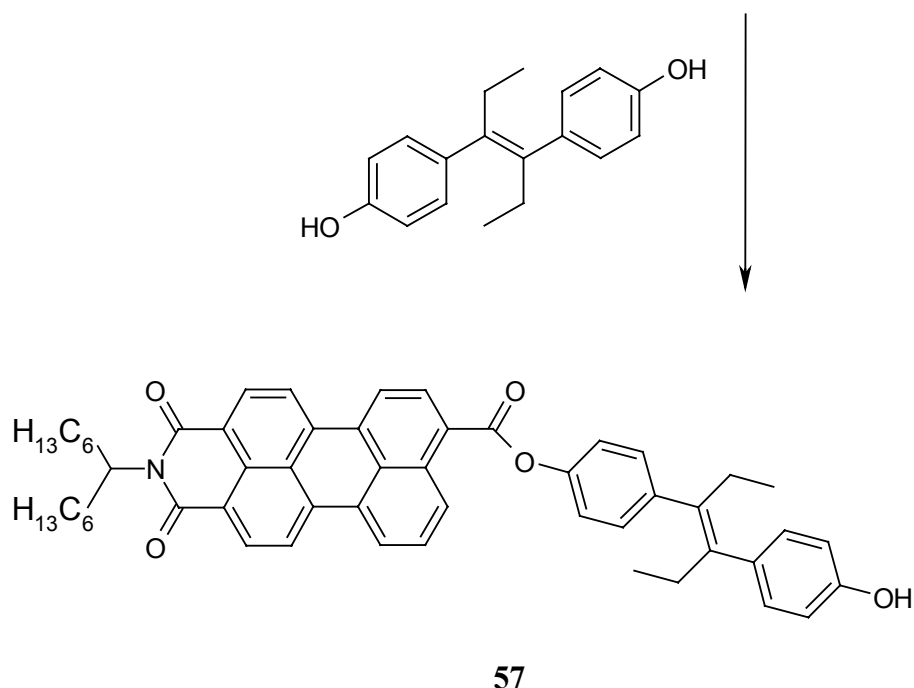


Abb. 56: Syntheseweg für das Fluorophor-DES-Konjugat **57**

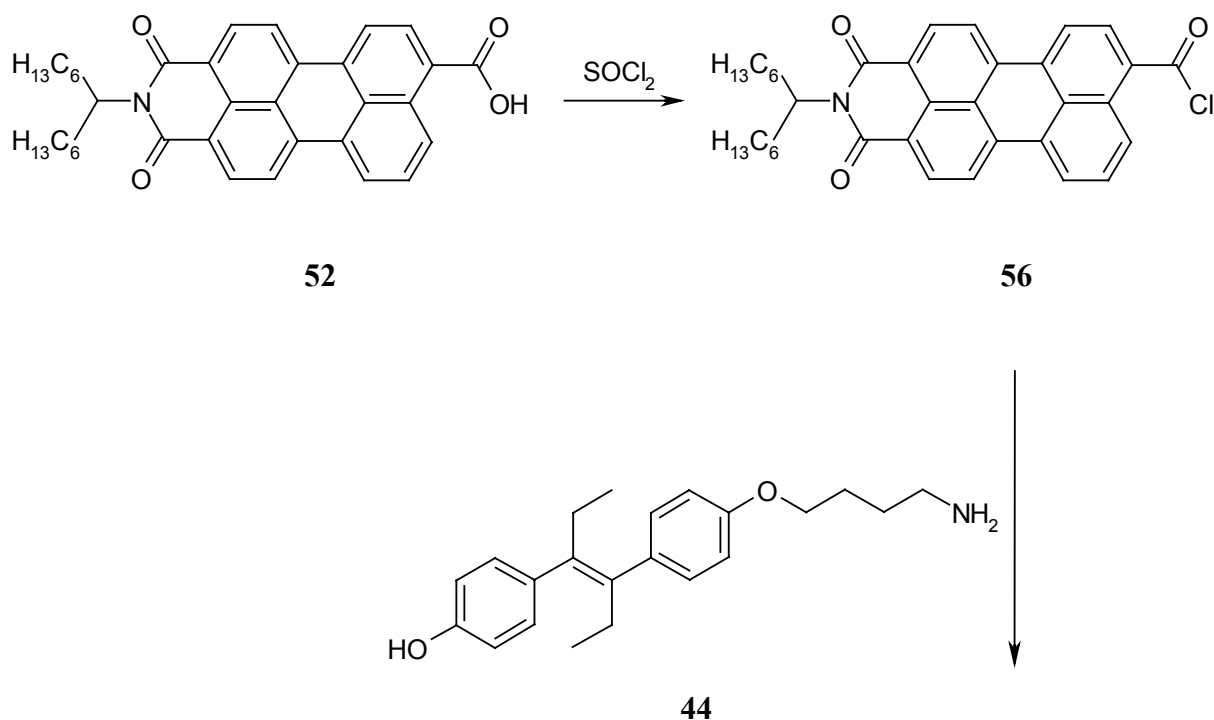
13.2 Praktische Durchführung des Versuchs

Den Farbstoff **52** stellte freundlicherweise F. Süßmeier zur Verfügung. Zur Darstellung des Carbonsäurechlorids **56** wurde die Carbonsäure **52** mit Thionylchlorid^[94] umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids, unter Verwendung von Benzol als Schlepper, wurde die Bildung des gewünschten Säurechlorids durch Vergleich der Dünnschichtchromatogramme^[81] nachgewiesen und das erhaltene Produkt sofort weiterverwendet. Dazu löste man die dunkelrote Substanz in Dioxan und fügte DES hinzu. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur zeigte das Dünnschichtchromatogramm eine Vielzahl von Produkten auf. Trennungsversuche auf dem Chromatotron führten zu einer groben Aufteilung in drei Fraktionen. In den Massenspektren dieser Fraktionen konnte in keinem Fall der Molekülonenpeak detektiert werden. Aus diesem Grund und wegen der Komplexität der Produktmischung wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.

14. Umsetzung von *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4-dicarboximid-9-carbonsäure mit 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenol (**44**)

14.1 Synthesekonzept für das Fluorophor-Wirkstoff-Konjugat

Zur Synthese des Konjugats **58** sollte zunächst aus der *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4-dicarboximid-9-carbonsäure **52** das entsprechende Carbonsäurechlorid **56** hergestellt und dieses mit 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenol (**44**) umgesetzt werden.



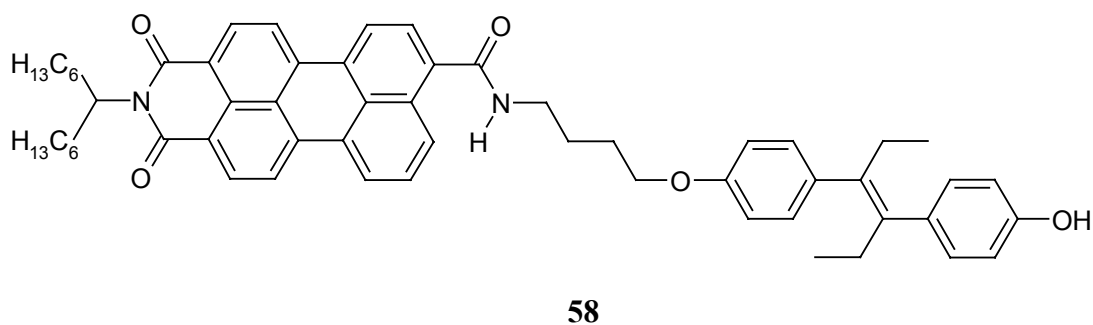


Abb. 57: Syntheseweg zur Darstellung des Konjugats **58**

14.2 Praktische Durchführung des Versuchs

Wie in 13.1 beschrieben, wurde mittels Umsetzung der Perylencarbonsäure **52** mit Thionylchlorid das entsprechende Säurechlorid **56** hergestellt und in situ weiterverarbeitet. Nach Zugabe von Dioxan und 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenol (**44**) ließ man die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur rühren^[95]. Regelmäßig aufgenommene Dünnschichtchromatogramme deuteten auf die Entstehung einer komplexen Produktmischung hin. Nach zwei Stunden wurde eine chromatographische Trennung der Reaktionsmischung auf dem Chromatotron versucht. Es war jedoch nicht möglich, auf diese Weise definierte Einzelfractionen zu erhalten. In den Massenspektren der grob getrennten Fractionen war der Molekülionenpeak der gesuchten Verbindung **58** nicht zu finden. Auf eine weitere Reinigung wurde deshalb verzichtet.

15. Zusammenfassung

Im Ganzen gesehen gestaltet sich die Darstellung von Perylenfarbstoff-Wirkstoff-Konjugaten als ausgesprochen schwierig.

Die Umsetzungen der Perylen-Alkohole **50a-d** mit verschiedensten DES-Carbonsäure-Derivaten hatten durchwegs das gleiche Resultat: Das gesuchte Fluorophor-Wirkstoff-Konjugat war zwar in jedem der unternommenen Versuche entstanden, allerdings erhielt man ebenfalls zahlreiche Nebenprodukte. Da diese zum Teil ein fast identisches Laufverhalten in den auf dem Chromatotron verwendbaren Laufmitteln zeigten, ließen sich die einzelnen

Banden nicht vollständig voneinander trennen. Die Ausbeuten der Fraktionen, in welchen sich die gesuchten Produkte befanden, waren so gering, dass auf eine weitere Reinigung verzichtet wurde.

Die Umsetzung von 4-[*N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure (**51**) mit DES führte zu dem gewünschten Farbstoff-DES-Konjugat **54**. Die Ausbeute war allerdings geringer als erwartet, denn als Hauptprodukt dieser Reaktion stellte sich erstaunlicherweise das Carbonsäureamid **55** heraus. Beide Substanzen konnten rein dargestellt werden.

Die Umsetzungen von *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4-dicarboximid-9-carbonsäure (**52**) mit DES bzw. 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenol (**44**) über das Säurechlorid **56** führten jeweils zu äußerst komplexen Produktgemischen. Nach einer groben Auftrennung der Rohprodukte fand sich in den Massenspektren der erhaltenen Fraktionen kein Hinweis auf die Bildung der gesuchten Konjugate. Deshalb wurde auf eine weitere Reinigung bzw. Trennung dieser Gemische verzichtet.

3. Teil

16. Einleitung

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Darstellung der DES-Carbonsäure-Derivate besprochen. Nachdem sich die direkte Umsetzung von DES mit Bromcarbonsäuren als nicht praktikabel erwiesen hatte, war der Umweg über der Verseifung der entsprechenden DES-Carbonsäureester-Derivate zu ihrer Herstellung gewählt worden. Mit dieser Methode ließ sich eine homologe Reihe von DES-Carbonsäure-Derivaten synthetisieren, lediglich das 3-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-propionsäure (**12**) war auf diese Weise nicht zugänglich.

Aus diesem Grund wurde nach einem anderen Verfahren gesucht, auch diese Verbindung darstellen zu können. Interessant schien in diesem Zusammenhang der Einsatz von Kaliumhydroxidlösung als Base unter gleichzeitiger Verwendung eines Phasentransferkatalysators. Derartige Katalysatoren fanden bereits bei diversen Umsetzungen wie z.B. bei nucleophilen Substitutionen, Alkylierungen von Ketonen und Nitrilen und Veresterungen Verwendung^[96-98].

Aber auch bei der Darstellung von Ethern führte die Verwendung von Phasentransferkatalysatoren zu einfacheren und schnelleren Umsetzungen^[99-103]. Neuere Veröffentlichungen bei der Alkyl-Aryl-Ethersynthese bedienen sich dieser Abwandlung des üblicherweise benutzten Williamson-Verfahrens^[104,105].

In einem Versuch^[40], Verbindung **12** mit dieser Methode zu erhalten, erhielt man erstaunlicherweise eine farblose, elastische Folie. Die davon ermittelten analytischen Daten wiesen auf eine Art „polymeres DES“ hin.

17. Problemstellung

Neben der Strukturaufklärung des erhaltenen „Polymers“ war es interessant, die Bedingungen für die Bildung der Folie genauer zu untersuchen. Zudem erhob sich die Frage, inwieweit sich der Befund auf andere Systeme mit ähnlichen Strukturen übertragen lassen würde. Da im

Rahmen dieser Arbeit mit *meso*-Hexestrol und Bisphenol A gearbeitet worden war, lag es nahe, die ermittelten Bedingungen auch an diesen Substanzen zu erproben. Zusätzlich sollten zu Vergleichszwecken ebenfalls die dem Bisphenol A ähnlichen Verbindungen Bis(4-hydroxyphenyl)-methan und 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan untersucht werden.

18. Darstellung polymerer Verbindungen

18.1 Ein Polymer aus *trans*-Diethylstilbestrol

18.1.1 Darstellung des Polymers

Erste Versuche zur Untersuchung der bei der Umsetzung von DES mit Kaliumhydroxid, 3-Brompropionsäure, dem Phasentransferkatalysator Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid und Dichlormethan erhaltenen Folie **59** machten sehr bald klar, dass dasselbe Ergebnis auch ohne Beteiligung der 3-Brompropionsäure zu erreichen war.

Deshalb wurde zur Darstellung des Polymers lediglich DES in Kaliumhydroxidlösung aufgelöst und mit dem Phasentransferkatalysator Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid und Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Wiederholungsversuche ganz ohne Katalysator und mit Tetraethyl- bzw. Tetrapropylammoniumhydroxid als Phasentransferkatalysatoren führten zu keiner Reaktion von DES. Dieses Ergebnis stimmt prinzipiell mit den in der Literatur^[96,98,101,104] erwähnten Befunden überein. Darin wird über den Zusammenhang von Größe und katalytischer Wirksamkeit bei quartären Alkylammoniumsalzen berichtet: Kleine Ionen sind ungeeignete Katalysatoren, dagegen sind größere Kationen, unabhängig von der Molekülform, äußerst wirksam, so z.B. Tetra-*n*-butyl-, Tetradodecyl- oder Tricaprylylmethylammonium.

18.1.2 Struktur des Polymers 59

Die Auswertung aller analytischen Daten ergab schließlich, dass das hergestellte Polymer **59** aus folgenden Einheiten besteht:

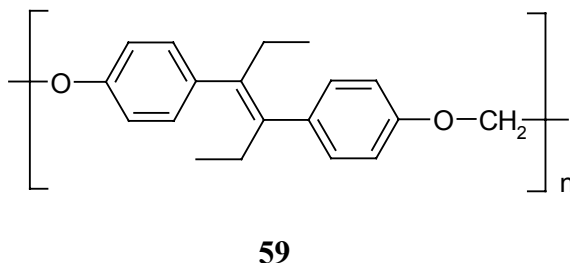


Abb. 58: Monomereinheit des DES-Polymers **59**

Es fand demnach ein Einbau von Methylen-Einheiten zwischen DES-Moleküle statt. Ähnliche Methylenierungen wurden in der Literatur bereits beobachtet. So können Katechole über die Umsetzung mit Alkalihydroxiden in Dichlormethan ^[106-109] methyliert werden, wenn auch in schlechten Ausbeuten. E.V. Dehmlow beschreibt eine effektivere Methode zur Darstellung von Diaryloxymethanen durch Umsetzung der entsprechenden Phenole mit Kaliumhydroxidlösung in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators^[110]. Dasselbe Verfahren wurde außerdem bereits zur Synthese von Paracyclophanen^[111] verwendet.

Das Massenspektrum der Folie ist typisch für ein Polymer. In definiertem Abstand taucht immer wieder dasselbe Zerfallsmuster auf, das sich bis zur Messgrenze hin verfolgen lässt. Dieser Abstand entspricht genau dem Zahlenwert für eine Polymereinheit von 280 u (C₁₉H₂₀O₂).

Zur Molekulargewichtsbestimmung wurde eine Gelpermeationschromatographie (GPC) im Arbeitskreis Prof. Dr.-Ing. O. Nuyken an der TU München in Auftrag gegeben. Bei der Auswertung des Chromatogramms wurde eine polymodale Verteilung festgestellt. Der Gesamtpeak setzt sich demnach aus drei Einzelpeaks zusammen.

Die Daten dieser Teilpeaks sind in der folgenden Tabelle kurz zusammengefasst. Die vollständigen Chromatogramme und Wertetabellen^[115] finden sich im Anhang der Arbeit.

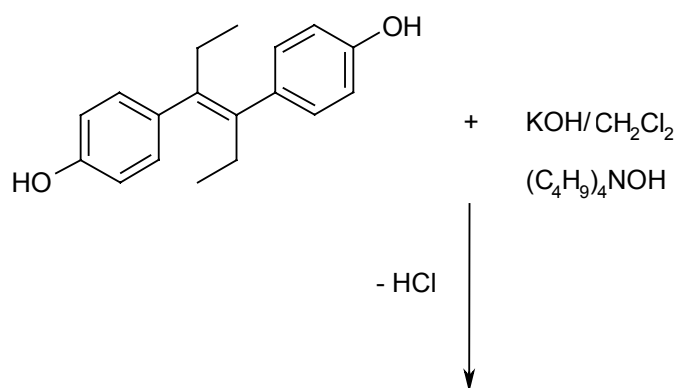
Probe	Teilpeak	Detektor	M_n (Daltons)	n	M_w (Daltons)	n	M_p (Daltons)	n
59	1	UV	218442	780	235868	842	243619	870
59	2	UV	31145	111	36509	130	28470	102
59	3	UV	3058	11	3502	13	2579	9

Tabelle 10: Ergebnisse der Gelpermeationschromatographie des Polymers **59**

Nachdem das ^1H -NMR-Spektrum eine einheitliche Struktur des Polymers erkennen lässt, kann von einem kettenförmigen Aufbau des Polymers mit unterschiedlichen Kettenlängen ausgegangen werden. Diese Struktur ist für die Elastizität der Substanz verantwortlich. Dabei wirken die kurzen Anteile zusätzlich als Weichmacher.

18.1.3 Mechanismus des Methylen-Einbaus

Der für die Methylenierung von Katecholen vorgeschlagene Reaktionsmechanismus^[112] über einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus kann auch auf das hier eingesetzte DES angewandt werden:



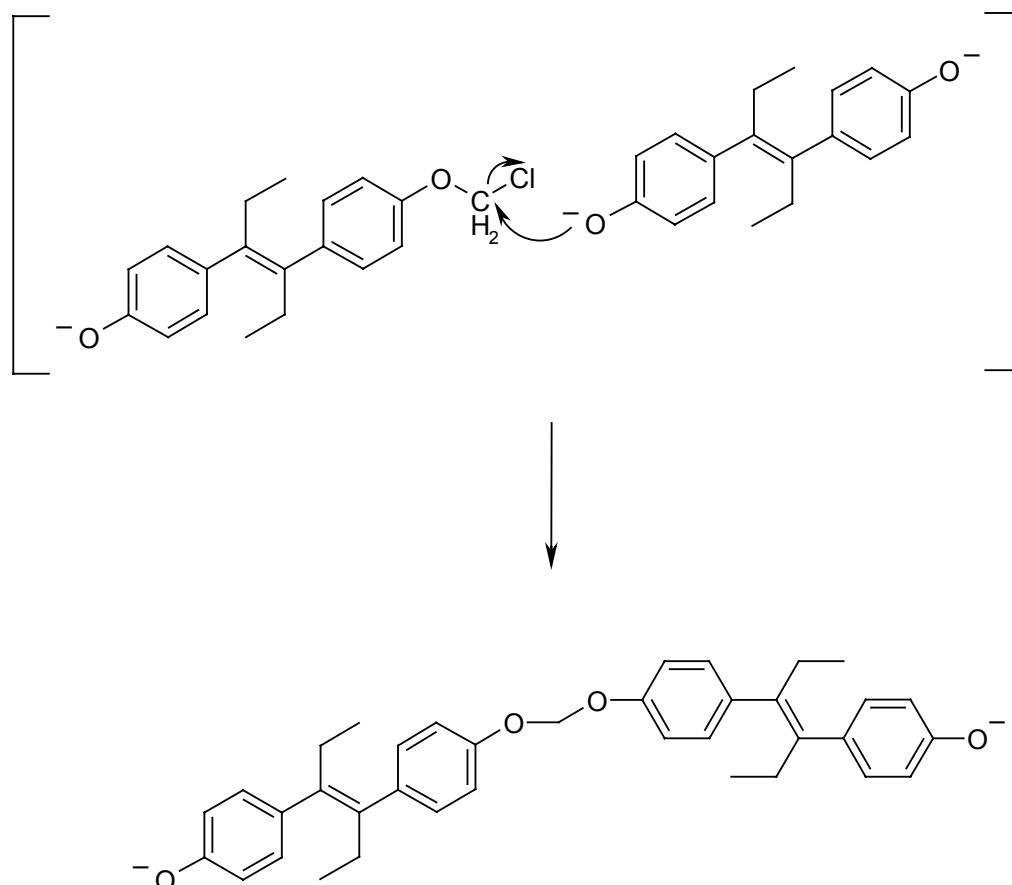


Abb. 59: Mechanismus des Methylen-Einbaus

Die Aufgabe des Phasentransferkatalysators bei dieser Reaktion^[96,100,101,113] besteht darin, zwischen den Phasen hin und her zu wandern, wobei das in organischen Lösungsmitteln lösliche Kation die DES-Anionen in einer reaktionsfähigen Form in die organische Phase bringt. Da die verwendeten Katalysatoren mehr oder weniger typische Detergentien sind, wurde zunächst auch vermutet, dass die Reaktion an der Oberfläche stattfinden könnte. Gegen diese Annahme sprach aber z.B. die erfolgreiche Verwendung der nicht oberflächenaktiven^[114] Tetra-*n*-butylammoniumsalze.

18.1.4 Spektroskopische Daten

Im **IR-Spektrum** der Folie **59**, das im übrigen weitestgehend dem der Ausgangssubstanz DES entspricht, findet sich typischerweise bei 1015 cm^{-1} eine starke Bande, die von der (C-O)-Valenzschwingung herrührt.

Das **^1H -NMR-Spektrum** von **59** weist auf eine kettenförmige Anordnung der einzelnen ($\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$)-Einheiten hin. Im Vergleich zum DES-Spektrum ist hier zusätzlich das Singulett der beiden Brückenkopf-Methylenprotonen bei 5.80 ppm zu finden. Das ansonsten typische AA'BB'-System der aromatischen Protonen ist auf den ersten Blick nicht zu erkennen. Das Multiplett bei 7.16 ppm kann erst in der Spreizung als eng zusammengeschobenes AA'BB'-System identifiziert werden.

Im **^{13}C -NMR-Spektrum** von **59** finden sich erwartungsgemäß alle Peaks der Ausgangsverbindung DES. Zusätzlich ist das Signal des Kohlenstoffs der Methylengruppe bei 91.62 ppm zu erkennen.

Das **Massenspektrum** von **59** weist die Signale der Polymereinheiten $(280)_n$ bis $n = 5$ auf. Danach sind die Peaks der um den Wert 14 verminderten Fragmente zu erkennen. Des weiteren lässt sich jeweils die Abspaltung einer Methylgruppe beobachten.

Die Ermittlung der **Kreuzreaktivität** des Polymers **59** wäre von speziellem Interesse gewesen, da es sich bei DES, wie in Teil 1 ausführlich ausgeführt, schließlich um ein relativ stark wirksames Östrogen handelt. Aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Ethanol konnte die Messung leider nicht durchgeführt werden.

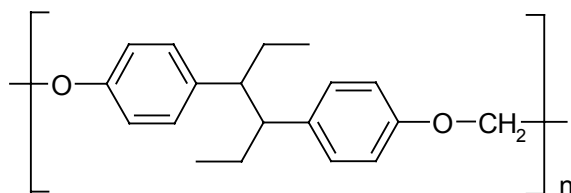
18.2 Ein Polymer aus *meso*-Hexestrol

18.2.1 Darstellung des Polymers

Analog dem in 18.1.1 beschriebenen Verfahren wurde *meso*-Hexestrol mit Kaliumhydroxidlösung und Dichlormethan in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid umgesetzt. Auch bei dieser Reaktion entstand ein Polymer (**60**). Anders als bei der Umsetzung von DES erhielt man in diesem Fall keine Folie, sondern eine farblose, klare Lackschicht, die beim Ankratzen mit dem Spatel plattenförmig zerspringt.

18.2.2 Struktur des Polymers 60

Der Hauptanteil des Hexestrol-Polymers besteht wiederum aus Ketten mit folgender Einheit:



60

Abb. 60: Monomereinheit des Hexestrol-Polymers **60**

Das ^1H -NMR-Spektrum weist jedoch zusätzlich zum kettenförmigen Hauptanteil drei weitere Strukturformen auf, die vermutlich von unterschiedlich großen Ringen herrühren.. Das Verteilungsverhältnis beträgt 1 : 0.25 : 0.21 : 0.15.

Aus dem Massenspektrum können deutlich die Werte für die Polymereinheiten $(282)_n$ bis $n = 3$ entnommen werden. Möglicherweise deuten diese Peaks auch auf Ringe entsprechender Größe hin.

Die Leichtigkeit einer Ringbildung hängt von mehreren Faktoren ab^[116]. Der wichtigste ist die Wahrscheinlichkeit für eine ausreichende Näherung der beiden Kettenenden. Diese Wahrscheinlichkeit sinkt in dem Maße, wie Kettenlänge und Ringgröße ansteigen. Ein weiteres Kriterium ist der Spannungsfaktor, der sich bei größeren Ringen wiederum vorteilhaft auswirkt. Das Ergebnis der GPC-Messung bestätigt neben dem höhermolekularen einen niedermolekularen Anteil. Die Werte sind **Tabelle 11** zu entnehmen.

Probe	Teilpeak	Detektor	M_n (Daltons)	n	M_w (Daltons)	n	M_p (Daltons)	n
60	1	UV	26074	92	37376	133	32132	114
60	2	UV	2596	9	3867	14	2096	7
60	1	RI	23867	85	35795	127	30874	109
60	2	RI	2727	10	3543	13	2096	7

Tabelle 11: Ergebnisse der Gelpermeationschromatographie des Polymers **60**

Die vollständigen Chromatogramme und Wertetabellen^[115] finden sich im Anhang der Arbeit.

18.2.3 Spektroskopische Daten

Das **IR-Spektrum** von **60** weist, analog dem des DES-Polymers, bei 1011 cm^{-1} eine starke Bande auf, die der (C-O)-Valenzschwingung entspricht. Ansonsten entspricht es weitestgehend dem Spektrum der Ausgangsverbindung.

Eine zweite Aufnahme in Nujol lässt deutlich das Verschwinden der für reines Hexestrol signifikanten OH-Bande im Bereich von 3350 cm^{-1} erkennen.

Das **^1H -NMR-Spektrum** von **60** zeigt, wie bereits erwähnt, alle erwarteten Signale vierfach auf. Das größte Triplet der beiden Methylgruppen des Hexestrol-Grundgerüsts erscheint bei 0.52 ppm, dem für Hexestrol-Derivate erwarteten Wert. Die drei zusätzlichen Triplets liegen dazu tieffeldverschoben. Denselben Effekt kann man für die Signale der Methylengruppen des Hexestrol-Grundgerüsts, der beiden Protonen der tertiären Kohlenstoffatome und der Brückenkopf-Methylengruppe erkennen. Die drei zusätzlichen AA'BB'-Systeme im Aromatenbereich dagegen liegen hochfeldverschoben bezüglich des Hauptsignals. Dieses Hauptsignal erscheint als Multiplett, das sich erst in extremer Spreizung als ganz eng ineinandergeschobenes AA'BB'-System identifizieren lässt.

Das **^{13}C -NMR-Spektrum** von **60** weist, dem ^1H -NMR-Spektrum entsprechend, eine Vielzahl von Peaks auf. Auch hier lassen sich zusätzlich zu den Hauptsignalen jeweils Peaks mit geringerer Intensität finden. Im Aromatenbereich finden sich, wie erwartet, vier Signale mit den entsprechenden Nebensignalen.

Im **Massenspektrum** von **60** sind die Polymereinheiten $(282)_n$ bis $n = 3$ zu finden. Das FAB-Massenspektrum weist zusätzlich das Signal für $n = 4$ auf.

Die **Kreuzreaktivität** des Polymers **60** konnte aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Ethanol nicht ermittelt werden.

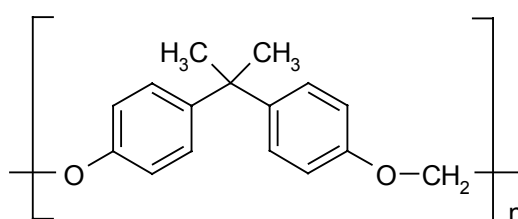
18.3 Reaktion von Bisphenol A mit Dichlormethan

18.3.1 Durchführung des Versuchs

Analog dem in 18.1.1 beschriebenen Verfahren wurde Bisphenol A mit Kaliumhydroxidlösung und Dichlormethan in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid umgesetzt. Auch bei dieser Reaktion fand ein Methylen-Einbau statt. Man erhielt Verbindung **61** in Form farbloser Plättchen.

18.3.2 Struktur der Verbindung 61

Die typische Einheit dieser Substanz lässt sich folgendermaßen darstellen:



61

Abb. 61: Struktureinheit der Verbindung aus Bisphenol A (**61**)

Die Verbindung ist allerdings, anders als bei den oben besprochenen Polymeren aus DES und Hexestrol, nicht vorwiegend aus langen Ketten zusammengesetzt. Wie dem Massenspektrum und dem ¹H-NMR-Spektrum zu entnehmen ist, sind Ketten zwar vorhanden, allerdings deuten die aus diesen Spektren erhaltenen Informationen auf das Vorhandensein von Ringen hin. Einen weiteren Hinweis in dieser Richtung liefern ebenfalls die GPC-Chromatogramme^[115]. Die vollständigen Chromatogramme und Wertetabellen finden sich im Anhang der Arbeit.

Probe	Detektor	M _n (Daltons)	n	M _w (Daltons)	n	M _p (Daltons)	n
61	UV	1086	5	3556	15	403	2
61	RI	13254	55	14880	62	13144	55

Tabelle 12 : Ergebnisse der GPC-Messungen der Verbindung **61**

Die Ergebnisse des bei UV-Detektion erhaltenen Chromatogramms weisen auf die Bildung kleinerer Ringe hin. Die mittels RI-Detektion erbrachten Werte weichen erheblich von ersteren ab. Eine eindeutige Interpretation dieses Befunds ist im Moment nicht möglich, allerdings gilt die Ermittlung über UV-Detektion als die sicherere.

Aus dem Massenspektrum der Substanz **61** konnte außerdem ein definiertes Spektrum für eine Masse von 480 u erhalten werden, was genau einem Ring aus zwei Struktureinheiten entspricht.

Für die Ringbildung und gegen die Entstehung kurzer Ketten spricht auch die Tatsache, dass im IR-Spektrum, das in Nujol aufgenommen wurde, die für das Bisphenol A typische Bande der phenolischen OH-Gruppe bei ca. 3300 cm⁻¹ fehlt. Begünstigt wird die Tendenz zur Cyclisierung durch die Struktur von Bisphenol A mit zwei geminalen Methylgruppen am zentralen Kohlenstoffatom. Das Phänomen des „gem.-Dialkyl-Effekts“ wurde lange Zeit ausführlichst diskutiert. Für das Auftreten dieses Effekts wurden verschiedenste Gründe angeführt. Die Thorpe-Ingoldsche Theorie^[117,118] der Winkelabweichung am dialkylsubstituierten Kohlenstoffatom untersuchten diverse Arbeitskreise^[119-121]. Diskutiert wurde sowohl sterische Förderung durch Rotationshinderung^[122,123] als auch Enthalpie- und Entropieeffekte^[124].

18.3.3 Spektroskopische Daten

Das **IR-Spektrum** von **61** weist wiederum die bereits bei den Verbindungen **59** und **60** beobachtete starke Bande der O-CH₂-O-Gruppierung bei 1012 cm⁻¹ auf. Eine zweite Aufnahme in Nujol lässt deutlich das Verschwinden der für reines Bisphenol A signifikanten OH-Bande im Bereich von 3350 cm⁻¹ erkennen.

Das **^1H -NMR-Spektrum** von **61** zeigt einen dreifachen Satz von Signalen. Eine eindeutige Auftrennung in Einzelspektren ist aufgrund der ineinander verschobenen Signale nicht möglich. Signifikant finden sich auch hier wieder im Bereich von 5.70 ppm die Signale der Brückenkopf-Methylenprotonen. Die aromatischen Protonen erscheinen jeweils als AA'BB'-System.

Auch im **^{13}C -NMR-Spektrum** von **61** findet sich der Hinweis auf mehrere unterschiedliche Strukturen. Zu allen Hauptsignalen gibt es kleinere Nebensignale. Typisch sind die Peaks im Bereich von 91.25 ppm, die vom Kohlenstoff der Methylengruppe stammen.

Im **Massenspektrum** von **61** finden sich die Peaks für die Struktureinheiten $(240)_n$ bis $n = 4$. Für die Masse von 480 u, die einem Ring aus zwei Struktureinheiten entspricht, konnte aus dem Massenspektrum von **61** ein eigenes Spektrum separiert werden.

Im FAB-Spektrum sind zusätzlich die Signale bis $n = 8$ zu erkennen, allerdings mit geringer werdenden Intensitäten. Für die niederen Massen lässt sich ein für das Bisphenol A typisches Zerfallsmuster beobachten: Nach der Spaltung der Etherbindungen wird aus den einzelnen Polymereinheiten immer zuerst eine Methylgruppe abgetrennt.

Die **Kreuzreaktivität** von **61** konnte aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Ethanol nicht ermittelt werden.

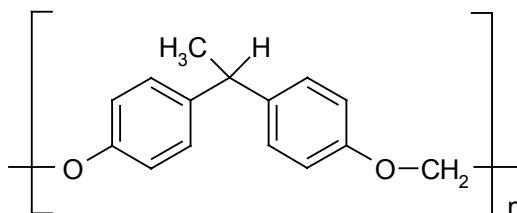
18.4 Reaktion 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan mit Dichlormethan

18.4.1 Durchführung des Versuchs

Analog dem in 18.1.1 beschriebenen Verfahren wurde das dem Bisphenol A ähnliche 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan mit Kaliumhydroxidlösung und Dichlormethan in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammonium-hydroxid umgesetzt. Im Gegensatz zu den bereits besprochenen Reaktionen entstand in diesem Fall weder eine Folie, noch eine lackartige Substanz. Man erhielt Verbindung **62** als farbloses Pulver.

18.4.2 Struktur der Verbindung 62

Aus den analytischen Daten lässt sich die Monomereinheit dieser polymeren Verbindung eindeutig festlegen:



62

Abb. 62: Einheit des Polymers **62**

Das ^1H -NMR-Spektrum von **62** zeigt zwei, nur um 0.01 ppm voneinander verschiedene, Strukturen auf. Die GPC-Messung deutet auf eine kettenförmige Anordnung der oben aufgezeigten Einheiten hin. Allerdings sind die Ketten in dieser Substanz wesentlich kürzer als in den vorher besprochenen Beispielen. In welchen Größenordnungen sich diese Kettenlängen befinden, kann den Ergebnissen der GPC-Messungen entnommen werden.

Im Massenspektrum finden sich jedoch auch Hinweise auf definierte Moleküle in der Größenordnung von 2 und 3 Struktureinheiten, die wiederum auf eine Ringbildung schließen lassen.

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse dieser Messungen kurz zusammen. Die vollständigen Chromatogramme und Wertetabellen^[115] finden sich im Anhang der Arbeit.

Probe	Detektor	M_n (Daltons)	n	M_w (Daltons)	n	M_p (Daltons)	n
62	UV	5202	23	11561	51	3372	15
62	RI	6052	27	11831	52	3391	15

Tabelle 13: Ergebnisse der GPC-Messung des Polymers **62**

Aufgrund der Massenwerte aus **Tabelle 13** könnte auch von einer oligomeren Verbindung gesprochen werden. Die Maxima der RI- und UV-Messungen liegen übereinstimmend bei 15 Polymereinheiten, d.h. der niedermolekulare Anteil ist demnach relativ hoch.

18.4.3 Spektroskopische Daten

Das **IR-Spektrum** von **62** zeigt, wie bei allen bisher beschriebenen Verbindungen, die für die O-CH₂-O-Gruppierung typische, starke Bande bei 1010 cm⁻¹. Auch hier wird anhand eines weiteren, in Nujol aufgenommenen Spektrums deutlich, dass die für die phenolische Hydroxylgruppe typische Bande nicht mehr zu finden ist.

Das **¹H-NMR-Spektrum** von **62** weist neben den für die Ausgangsverbindung typischen Signalen zusätzlich bei 5.62 ppm ein Singulett der Protonen der Methylengruppe auf. Die aromatischen Protonen erscheinen als ein AA'BB'-System. Daneben findet sich ein komplettes zweites System, dessen Signale nur um 0.01 ppm vom ersten verschoben sind. Das AA'BB'-System der Struktur mit dem kleineren Anteil liegt tieffeldverschoben zum anderen.

Im **¹³C-NMR-Spektrum** von **62** findet sich der Peak des Methylen-Kohlenstoffs im erwarteten Bereich bei 91.36 ppm. Alle übrigen Signale entsprechen denen der Ausgangsverbindung.

Im **Massenspektrum** von **62** sind die Signale der Struktureinheiten (226)_n bis n = 3 mit großen Intensitäten zu finden. Auch hier erkennt man deutlich die Abspaltung einer Methylgruppe aus den einzelnen Einheiten. Das FAB-Spektrum brachte keine zusätzliche Information.

Die **Kreuzreaktivität** von **62** konnte aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Ethanol nicht ermittelt werden.

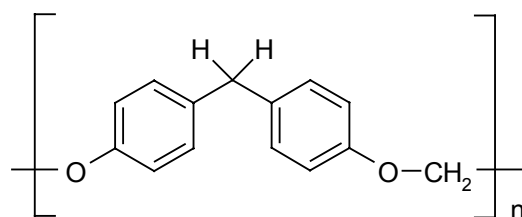
18.5 Reaktion von Bis(4-hydroxyphenyl)-methan mit Dichlormethan

18.5.1 Durchführung des Versuchs

Analog dem in 18.1.1 beschriebenen Verfahren wurde schließlich auch das dem Bisphenol A ähnliche Bis(4-hydroxyphenyl)-methan mit Kaliumhydroxidlösung und Dichlormethan in Gegenwart von Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid umgesetzt. Wie bei der in 18.4.1 besprochenen Reaktion mit 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan entstand in diesem Fall weder eine Folie, noch eine lackartige Substanz. Man erhielt Verbindung **63** als farbloses Pulver.

18.5.2 Struktur der Verbindung 63

Die Verbindung **63** besteht aus folgenden Struktureinheiten:



63

Abb. 63: Struktureinheit der Verbindung **63**

Die Daten der GPC-Messungen machen deutlich, dass es sich bei dieser Reaktion nicht mehr um die Bildung eines Polymers handelt.

Probe	Detektor	M _n (Daltons)	n	M _w (Daltons)	n	M _p (Daltons)	n
63	UV	783	4	1039	5	562	3
63	RI	1399	7	1491	7	--	--

Tabelle 14: Ergebnis der GPC-Messung der Verbindung **63**

Diese Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass in diesem Falle sowohl kettenförmige Anteile in der Größenordnung von sieben Struktureinheiten mit 212 u, als auch kleine Ringe mit zwei bzw. drei Einheiten entstehen. Die Theorie der Ketten wird auch durch das in Nujol aufgenommene IR-Spektrum gestützt, in dem bei 3293 cm^{-1} noch die typische Bande der phenolischen OH-Bande, wenn auch schwächer, zu erkennen ist. Zudem finden sich im FAB-Spektrum die Struktureinheiten $(212)_n$ bis $n = 7$. Für die Ringbildung sprechen die größten Peaks im Massenspektrum für $n = 2$ bzw. 3. In Kombination mit den GPC-Messungen erhärten sie die oben ausgeführte Theorie. Das Maximum der GPC-Messungen liegt nämlich bei 526 Daltons, was in etwa dem Mittelwert für $n = 2$ bzw. 3 entspricht.

18.5.3 Spektroskopische Daten

Das **IR-Spektrum** der Verbindung **63** weist wieder die für die O-CH₂-O-Gruppe typische starke Bande bei 1011 cm^{-1} auf. Die übrigen Banden entsprechen denen der Ausgangsverbindung. Im Spektrum, das in Nujol aufgenommen wurde, ist außerdem die für die phenolische OH-Gruppe signifikante breite Bande bei 3293 cm^{-1} zu erkennen.

Das **¹H-NMR-Spektrum** von **63** weist einen dreifachen Satz von nicht exakt zuzuordnenden Signalen auf. Die Peaks der Methylengruppe erscheinen im Bereich von 3.83 – 3.86 ppm. Das für die O-CH₂-O-Gruppierung typische Singulett ist zwischen 5.64 ppm und 5.69 ppm zu finden. Die aromatischen Protonen erscheinen jeweils als AA'BB'-System.

Das **¹³C-NMR-Spektrum** von **63** weist ebenfalls dreifache Signale auf. Die für die O-CH₂-O-Gruppe signifikanten Signale treten in dem erwarteten Bereich von 91.00 - 91.40 ppm auf.

Im **Massenspektrum** von **63** ist der Peak mit der größten Intensität der für $n = 2$ der Einheiten $(212)_n$. Mit 83 % folgt der für $n = 3$. Alle übrigen Peaks sind von äußerst geringer Intensität. Im FAB-Spektrum lassen sich die Signale bis $n = 7$ beobachten, allerdings mit sehr geringer Intensität. Für eine Masse von 424 u, die einem Ring aus zwei Struktureinheiten entspricht, wurde aus dem Massenspektrum von **63** ein eigenes Spektrum separiert.

Die **Kreuzreaktivität** von **63** konnte aufgrund seiner Schwerlöslichkeit in Ethanol nicht ermittelt werden.

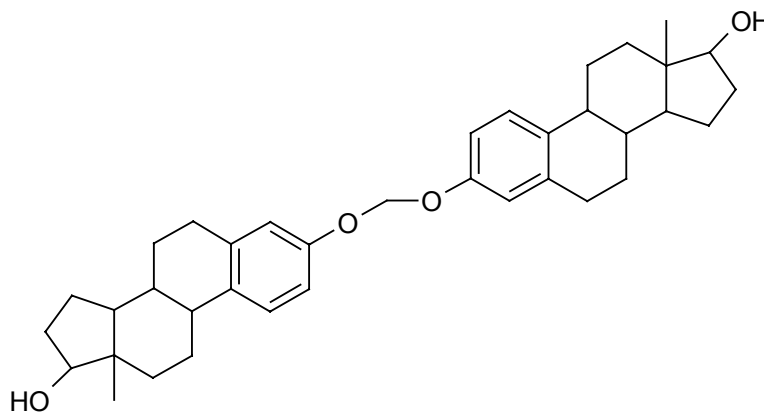
19. Umsetzungen von Östrogenen mit Dichlormethan

19.1 Reaktion von 17 β -Östradiol mit Dichlormethan

19.1.1 Durchführung des Versuchs

Zur Bestimmung der strukturellen Voraussetzungen von Östrogenen für die Rezeptorbindung wurde mit der in 18.1.1 dargestellten Methode ebenfalls 17 β -Östradiol umgesetzt. Es stellte sich heraus, dass bei der Reaktion ein Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**) entstanden war. Nach chromatographischer Reinigung über das Chromatotron (21.3.3) erhielt man diese Verbindung als farblose, watteartige Substanz.

19.1.2 Struktur von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**)



64

Abb. 64: Struktur von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**)

Es entstand ein „Dimeres“, in dem zwei Moleküle des Östrogens an der phenolischen Hydroxylgruppe über eine Methylengruppe miteinander verbunden sind.

Unter den gegebenen Bedingungen hatte also nur an der nucleophileren phenolischen Hydroxylgruppe eine Reaktion stattgefunden, nicht aber an der aliphatischen am C 17.

19.1.3 Spektroskopische Daten

Wie bei den in Kapitel 18 besprochenen Polymeren findet sich im **IR-Spektrum** der Verbindung **64** eine für die O-CH₂-O-Gruppierung charakteristische starke Bande bei 1018 cm⁻¹. Ansonsten sind weitestgehend die Banden der Ausgangsverbindung zu erkennen.

Das **¹H-NMR-Spektrum** von **64** weist zusätzlich zu den typischen Peaks von 17 β -Östradiol ein Singulett bei 5.65 ppm auf, das den beiden Brückenkopf-Methylenprotonen entspricht.

Auch im **¹³C-NMR-Spektrum** finden sich alle Signale der Ausgangsverbindung. Zusätzlich ist ein Signal bei 91.52 ppm zu erkennen, das vom Kohlenstoff der eingefügten Methylengruppe herrührt.

Im **Massenspektrum** von **64** sind im wesentlichen nur zwei Peaks mit nennenswerter Intensität zu finden. Der Molekülionenpeak der Substanz ist mit 65 % recht deutlich zu sehen. Die größte Intensität besitzt der Peak des Fragments, das bei der Abspaltung eines 17 β -Östradiol-Rests entsteht.

Die **Kreuzreaktivität** der analysenreinen Substanz **64** wurde mit einem Wert von 0.07 % Kreuzreaktivität im Bezug auf 17 β -Östradiol ermittelt. Dieser Wert ist erstaunlich, da die für eine Rezeptorbindung als nötig erachtete phenolische Hydroxylgruppe nicht mehr zur Verfügung steht.

19.2 Versuch der „Polymerisation“ von 17 β -Östradiol

Unter den gegebenen Bedingungen fand bei der Umsetzung von 17 β -Östradiol also nur an der phenolischen Hydroxylgruppe eine Reaktion statt, nicht jedoch an der aliphatischen am C 17. Nachdem in der Literatur^[110] aber auch die Darstellung von Dialkyloxymethanen beschrieben wird, z. B. mit Cyclohexanol, wurde im Rahmen dieser Methylierungsreaktionen auch die „Polymerisation“ von 17 β -Östradiol versucht. Da Alkolate weniger nucleophil sind als Phenolate, wurde in der Literatur die Verwendung von festem Kaliumhydroxid und Tricaprylmethylammoniumchlorid als Katalysator empfohlen. Die Umsetzung unter den

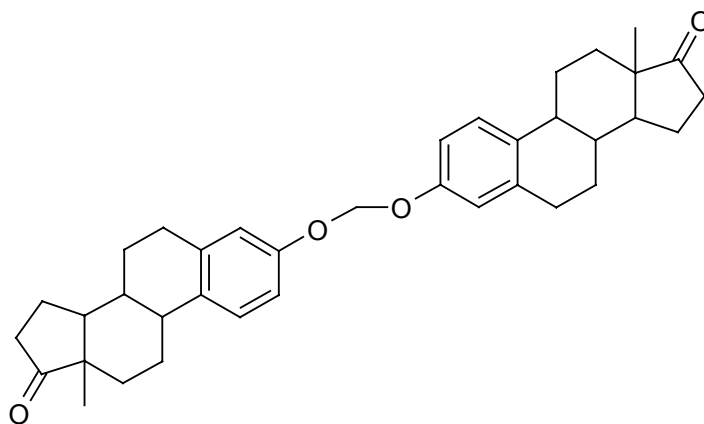
erwähnten Bedingungen führte aber zu demselben Ergebnis wie im vorherigen Versuch. Als Produkt wurde das 17 β -Östradiol-„Dimere“ erhalten. Alle analytischen Daten stimmen überein.

19.3 Reaktion von Östron mit Dichlormethan

19.3.1 Durchführung des Versuchs

Der bei der Ermittlung der Kreuzreaktivität von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**) gefundene Wert von 0.07 % gegenüber 17 β -Östradiol warf noch einmal die Frage nach der Notwendigkeit einer freien phenolischen Hydroxylgruppe am Östrogen bezüglich der Rezeptorbindung auf. Bislang hatten alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen die Annahme untermauert, dass das Vorhandensein einer solchen Gruppe eine der wichtigsten Bedingungen für die Rezeptorbindung darstellt. Der an zwei verschiedenen Proben übereinstimmend gemessene Wert für Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**) fügte sich allerdings nicht in diese Theorie. Aus diesem Grund wurde dieselbe Reaktion noch einmal an einem weiteren natürlichen Östrogen, dem Östron, durchgeführt. Die Versuchsbedingungen entsprachen denen der Umsetzung von 17 β -Östradiol. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man eine feinkristalline Substanz, die sich als Bis(1,3,5(10)-estratrien-17-on-3-oxy)-methan (**65**) erwies.

19.3.2 Struktur von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17-on-3-oxy)-methan (**65**)



65

Abb. 65: Struktur von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17-on-3-oxy)-methan (**65**)

Analog der Darstellung von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**) erhielt man eine Art dimere Verbindung, d.h. je zwei Moleküle Östron waren über die phenolischen Hydroxylgruppen mittels einer Methylengruppe miteinander verbunden worden.

19.3.3 Spektroskopische Daten

Das **IR-Spektrum** der Verbindung **65** weist wiederum in dem für die O-CH₂-O-Gruppe charakteristischen Bereich eine starke Bande auf. Diese Bande hat eine Doppelspitze bei 1007 und 1020 cm⁻¹. Die übrigen Banden entsprechen weitestgehend denen der Ausgangsverbindung.

Im **¹H-NMR-Spektrum** von **65** sind alle Peaks des Östrons zu finden. Das zusätzliche Singulett bei 5.66 ppm bestätigt das Vorhandensein der eingeführten Methylengruppe.

Analog dazu findet sich im **¹³C-NMR-Spektrum** von **65** neben den charakteristischen Signalen des Östrons der Peak des Methylen-Kohlenstoffatoms bei 91.4 ppm.

Im **Massenspektrum** von **65** sind im wesentlichen, wie schon beim Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**) beobachtet, lediglich zwei Peaks mit nennenswerter Intensität zu erkennen. Der Peak mit der 100 % Intensität ist in diesem Fall der Molekülionenpeak. Mit 98 % folgt der Peak des Fragments, das bei der Abspaltung eines Östron-Rests entsteht.

Die **Kreuzreaktivität** des „Dimeren“ **65** wurde mit einem Wert von < 0.01 % Kreuzreaktivität im Bezug auf 17 β -Östradiol ermittelt. Dieses auch in der Größenordnung erwartete Ergebnis stimmt wiederum mit der Vermutung überein, dass für eine Bindung mit dem Östrogenrezeptor eine phenolische Hydroxylgruppe vorhanden sein muss.

20. Zusammenfassung

Der letzte Teil dieser Arbeit beschäftigte sich intensiv mit dem Einbau von Methylengruppen zwischen diphenolische Verbindungen. Die Methylenierung der entsprechenden Verbindung

fand jeweils statt durch Umsetzung mit Kaliumhydroxidlösung und Dichlormethan unter Verwendung eines Phasentransferkatalysators.

Eingesetzt wurden die Verbindungen: *trans*-Diethylstilbestrol, *meso*-Hexestrol, Bisphenol A, 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan und Bis(4-hydroxyphenyl)-methan. Nach der Erprobung verschiedener Phasentransferkatalysatoren stellte sich Tetra-*n*-butylammoniumhydroxid als der geeignete Katalysator heraus.

Der Einbau gelang in allen Versuchen. Die Ergebnisse der Umsetzungen waren dabei recht unterschiedlich. Die Reaktion mit DES erbrachte eine elastische Folie, die mit Hexestrol und Bisphenol A lackartige, polymere Substanzen. Die Umsetzungen mit 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan und Bis(4-hydroxyphenyl)-methan schließlich führten zu pulverartigen, oligomeren Verbindungen. Die Gründe für die unterschiedlichen Reaktionsweisen sind in den Strukturen der eingesetzten Edukte zu suchen. Während bei der relativ starren Struktur des DES ein kettenartiger Aufbau der Polymers die wahrscheinlichste Lösung darstellt, sind im Falle der Ausgangssubstanzen Hexestrol und Bisphenol A auch andere Möglichkeiten der räumlichen Anordnung denkbar. Beim Hexestrol ist aufgrund der Drehbarkeit der Einfachbindung im Grundgerüst wohl zusätzlich zur Kettenbildung eine Ringbildung zu beobachten. Auch beim Bisphenol A ist die Bildung von Ringen wahrscheinlich, was in diesem Falle der gewinkelten Struktur des Moleküls zuzuschreiben ist. Bestätigt werden diese Vermutungen durch die Auswertungen der jeweiligen ¹H-NMR-Spektren, der Massenspektren und nicht zuletzt der Ergebnisse der Gelpermeationschromatographie. Weiterführende Untersuchungen mittels GC/MS bzw. HPLC/MS konnten nicht durchgeführt werden, da die Substanzen nicht in den Laufmitteln löslich sind, die für diese Verfahren eingesetzt werden.

Mit der genannten Methode ließen sich auch die natürlichen Östrogene 17 β -Östradiol und Östron zu den Verbindungen **64** und **65** umsetzen. Bei der Bestimmung der Kreuzreaktivitäten wurde für das Östron-„Dimere“ **65** der erwartete Wert von unter 0.01 % in Bezug auf 17 β -Östradiol ermittelt, was de facto eine Nicht-Bindung an den Östrogenrezeptor bedeutet. Dieser Befund steht im Einklang mit der These, dass für eine Bindung einer östrogen wirksamen Substanz an den Rezeptor zwingend eine phenolische Hydroxylgruppe notwendig ist. Für den mehrfach gemessenen Wert von 0.07 % bei Verbindung **64** gibt es im Moment keine Erklärung.

Experimenteller Teil

21. Analytik, Chemikalien und Reinigungsmethoden

21.1 Analytik

Infrarotspektrometer:	IFS 45, Bruker; IR 1420, Perkin Elmer.
UV/Vis-Spektrometer:	OMEGA 20/L, BRUINS.
Fluoreszenzspektrometer:	FS 3000, Perkin Elmer.
Kernresonanzspektrometer:	ARX 300, Bruker (300 MHz); VKX 400 S, Varian (400 MHz); ARX 600, Bruker (600 MHz).
Massenspektrometer:	SM 1B; Varian MAT; MAT 90, Finnigan.
Schmelzpunkte:	Schmelzapparatur Büchi 535
Elementaranalysen:	Mikrochemisches Labor des Organisch-chem. Instituts

21.2 Chemikalien

Soweit nicht anders angegeben, sind alle verwendeten Chemikalien im Fachhandel erhältlich. Für Synthesen und Reinigungen wurden einmal destillierte Lösungsmittel technischer Qualität eingesetzt. Die UV/Vis-Absorptions- und Fluoreszenzspektren wurden in Lösungsmitteln der Firma Merck (UVASOL[®]) durchgeführt

21.3 Reinigungsmethoden

21.3.1 Dünnschichtchromatographie

Für analytische Zwecke wurden die Fertigfolien Alugram® SIL G/UV₂₅₄ (Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator, Schichtdicke 0.25 mm) von Merck verwendet.

21.3.2 Säulenchromatographie

Für die präparative Reinigung wurden Glassäule. Von 80 cm Länge und 4 cm Durchmesser verwendet. Als stationäre Phase dienten Kieselgel 60 (Korngröße 0.063 – 0.2 mm) der Firma Merck sowie MN-Kieselgel N der Firma Magerey, Merck und Co. (Korngröße 0.002 – 0.06 mm).

21.3.3 Das Chromatotron^[125]

Als Reinigungsmethode der Wahl erwies sich für den gesamten Verlauf der Arbeit die Verwendung des sogenannten Chromatotrons. Das Chromatotron (**Abb. 66**) ist eine Vorrichtung zur Durchführung der radialen Dünnschichtchromatographie mit einer Kieselgel/Gips-Mischung als Trägermaterial. Die Beschichtung der verwendeten Glasplatten wird selbst durchgeführt. Für eine Platte mit 4 mm Beschichtung vermischt man 125 g Kieselgel (Merck Typ 7749 TLC Qualität, mit Gipszusatz und Fluoreszenzindikator) mit 230 ml destilliertem Wasser und gießt diese Mischung auf eine entsprechende Glasscheibe. Nach einer Trocknungszeit von ca. einer Woche hobelt man die inzwischen feste Masse mittels einer speziellen Vorrichtung gleichmäßig auf die gewünschte Stärke zurück. Die fertige Platte (Kieselgel/Gips-Schicht **A** auf der Glasplatte **B**) wird auf die Motorwelle aufgesetzt und mit Hilfe der Schraube **D** fest mit ihr verbunden. Eine Abdeckung **C** aus PTFE schließt den Innenraum des Geräts dicht ab. Zur Konditionierung des Trägermaterials lässt man anschließend über den Einlass **H** das passende Laufmittel aus einem Vorratsgefäß auf die rotierende Platte tropfen. Dann wird das Substanzgemisch in wenig Lösungsmittel gelöst und ebenfalls durch den Einlass **H** langsam und gleichmäßig zugegeben. Nach Beendigung dieses Vorgang lässt man wieder das Laufmittel zutropfen und das Substanzgemisch beginnt sich

durch Eluation mit dem Lösungsmittel aufzutrennen, wobei die einwirkende Zentrifugalkraft die Auftrennung zusätzlich beschleunigt. Die verschiedenen Fraktionen wandern nun mit dem Laufmittel als konzentrische Kreise an den Plattenrand, verlassen dort die Platte und fließen im Lösungsmittelkanal **E** zum Abfluss **G**. Dort werden die unterschiedlichen Fraktionen in separaten Kolben aufgefangen.

Da die PTFE-Abdeckung **C** des Gerätes UV-Licht transparent ist, kann selbst bei farblosen Verbindungen die Trennung unter einer entsprechenden Lampe laufend verfolgt werden. Bei der Trennung der Produktgemische wurde zuerst jeweils der Dicarbonsäurediester isoliert. In der zweiten Bande fand sich dann das Carbonsäureester-Derivat. In relativ großem Abstand danach lief das Edukt DES, das nach einem Wechsel des Lösungsmittels zu reinem Ethanol ganz von der Platte gewaschen wurde, so dass die entsprechende Platte wiederverwendet werden konnte.

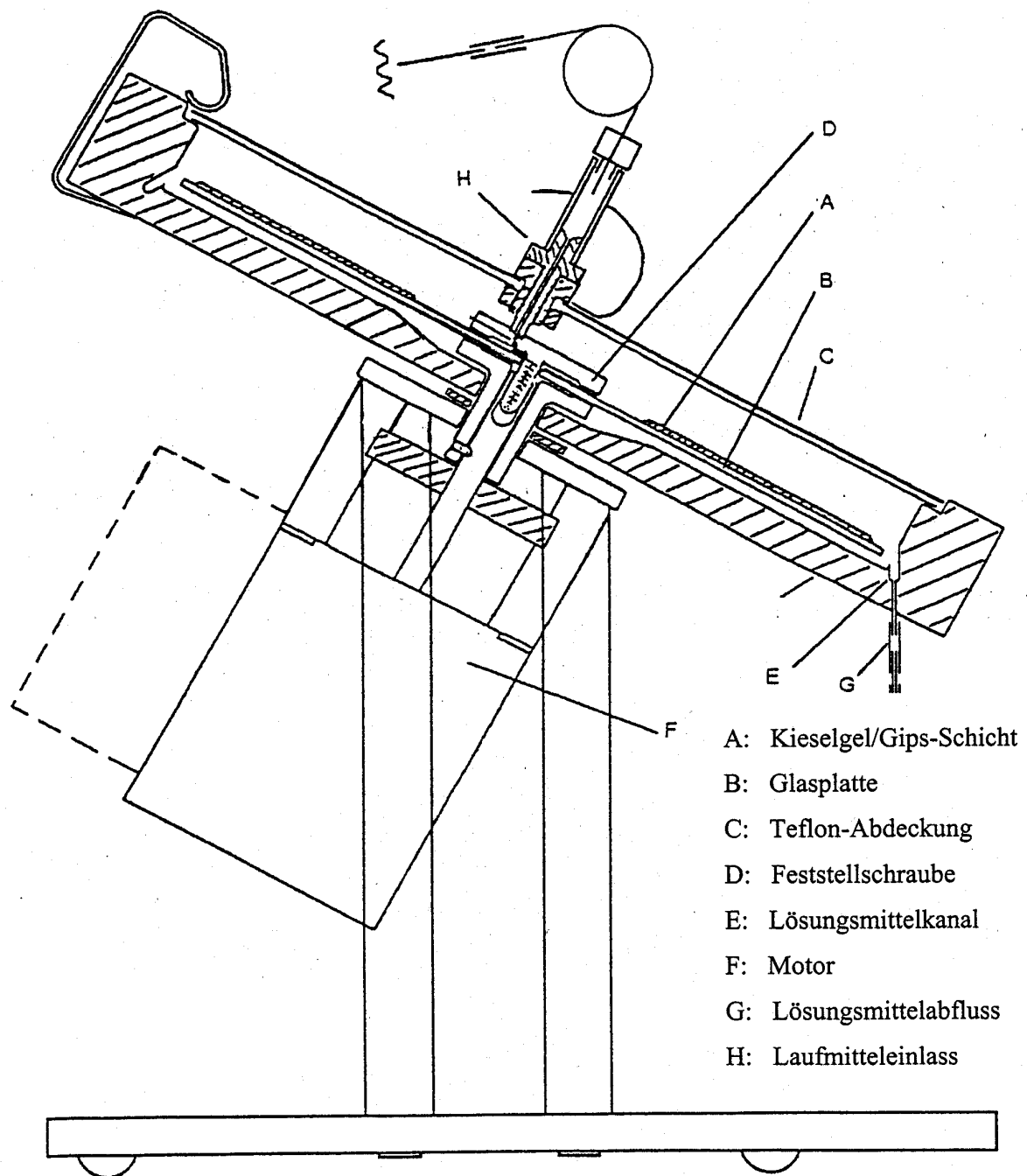


Abb. 66: Schematischer Aufbau eines Chromatotrons

22. Derivate von *trans*-Diethylstilbestrol

22.1 Darstellung der DES-Carbonsäureester-Derivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

0.20 g (0.75 mmol) *trans*-Diethylstilbestrol (DES) werden in 20 ml Ethanol gelöst. Anschließend gibt man 0.22 ml (1.5 mmol) 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU) hinzu. Sofort bildet sich ein farbloser Niederschlag. Nach einigen Minuten werden 1.5 mmol Bromcarbonsäureethylester hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wird dann ca. 10 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich der Niederschlag nach ca. 30 min auflöst. Danach zieht man das Lösungsmittel ab, nimmt das verbliebene Produktgemisch in einer Mischung aus Dichlormethan und Ethanol (100:1) auf und trennt es auf dem Chromatotron mit derselben Mischung aus Dichlormethan und Ethanol. Das gewünschte Produkt läuft als zweite Bande. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels werden etwa 10 ml n-Hexan zugegeben. In der Kälte fallen aus dieser Lösung farblose Kristalle aus, die zur Reinigung nochmals aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert werden.

22.1.1 (4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-essigsäureethyl-ester (1a)^[40]

0.20 g (0.75 mmol) DES in 20 ml Ethanol, 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.18 ml (1.5 mmol) Bromessigsäureethylester werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Nach der Umkristallisation erhält man analysenreine, nadelförmige Kristalle.

Ausb. 0.17 g (64 %; Lit.^[40] 29 %).

Schmp. 129 – 130 °C (Lit.^[40] 130 °C).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7 :1) = 0.75

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3417 cm⁻¹ (s), 2971 (m), 2930 (w), 2870 (w), 1764 (w), 1732 (s), 1694 (m), 1609 (s), 1588 (w), 1511 (s), 1460 (w), 1432 (w), 1371 (w), 1320 (w), 1306 (w), 1262 (w), 1219 (s), 1181 (m), 1085 (m), 1014 (m), 852 (m), 827 (m), 716 (w), 588 (w).

MS (70 eV): m/z (%) = 355 (27) [M⁺+1], 354 (100) [M⁺], 339 (4), 325 (7), 281 (3), 267 (8) [M⁺ - CH₂COOEt], 251 (17), 237 (5), 223 (7), 207 (5), 107 (9).

22.1.2 Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-propionsäureethylester (2a)

0.20 g (0.75 mmol) DES werden in 20 ml Ethanol gelöst. Man gibt erst 0.22 ml (1.5 mmol) DBU, nach einigen Minuten 0.19 ml (1.5 mmol) 3-Brompropionsäureethylester zu und erhitzt die Reaktionsmischung ca. 10 h. Das anschließend aufgenommene Dünnschichtchromatogramm zeigt allerdings nur die Spots der Edukte und keine zusätzlichen auf. Dasselbe Ergebnis bringen die täglich aufgenommenen Dünnschichtchromatogramme, so dass der Versuch nach einer Woche erfolglos abgebrochen wird.

22.1.3 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-butansäureethylester (3a)^[40]

0.20 g (0.75 mmol) DES in 20 ml Ethanol, 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.22 ml (1.5 mmol) 4-Brombutansäureethylester werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Nach der Umkristallisation erhält man analysenreine, nadelförmige Kristalle.

Ausb. 0.19 g (67 %; Lit.^[40] 26 %; Lit.^[41] 7 %).

Schmp. 125 – 126 °C (Lit.^[40] 123 °C ; Lit.^[41] 128 – 130 °C/122 – 125 °C).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7 :1) = 0.75 (Lit.^[40] 0.75).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3407 cm⁻¹ (s), 2976 (m), 2930 (m), 2870 (m), 1706 (s), 1607 (s), 1585 (w), 1509 (s), 1474 (m), 1462 (w), 1447 (m), 1430 (m), 1400 (w), 1376 (m), 1326 (m), 1286 (m), 1259 (s), 1241 (s), 1218 (s), 1190 (m), 1176 (m), 1102 (w), 1056 (m), 1032 (w), 1012 (w), 948 (w), 852 (m), 838 (m), 828 (m), 768 (w), 749 (w), 718 (w), 682 (w), 588 (w), 558 (w), 533 (w).

MS (70 eV): m/z (%) = 383 (26) [M⁺+1], 382 (99) [M⁺], 337 (13) [M⁺- C₂H₅O], 268 (5), 239 (3), 145 (3), 115 (100) [C₆H₁₁O₂⁺], 107 (6).

22.1.4 5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-pentansäureethyl-ester (4a)

0.20 g (0.75 mmol) DES in 20 ml Ethanol, 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.24 ml (1.5 mmol) 5-Brompentansäureethylester werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält farblose, nadelförmige Kristalle, die zur Reinigung nochmals aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert werden.

Ausb. 0.20 g (68 %).

Schmp. 109 – 110 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.51.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3383 cm⁻¹ (s), 3032 (m), 2963 (m), 2932 (m), 2869 (m), 1710 (s), 1608 (m), 1585 (w), 1510 (s), 1469 (m),

1430 (w), 1374 (m), 1351 (w), 1296 (m), 1287 (m), 1258 (m), 1241 (s), 1216 (m), 1172 (m), 1107 (w), 1090 (w), 1072 (w), 1045 (w), 1022 (w), 964 (w), 913 (w), 848 (w), 837 (m), 826 (m), 751 (w), 719 (w), 560 (w), 537 (w).

¹H-NMR (CD₃OD):

δ = 0.74 [t, J = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.24 [t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃, Ester], 1.81 [m_c, 4 H, 2 CH₂], 2.11 [m_c, 4 H, 2 CH₂, DES], 2.40 [m_c, 2 H, CH₂-COOEt], 4.00 [t, J = 5.8 Hz, 2 H, O-CH₂], 4.11 [q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂, Ester], 6.77, 6.99 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H], 6.90, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CD₃OD):

δ = 12.28 (2 CH₃), 13.11 (CH₃, Ester), 21.40 (CH₂), 28.08 (CH₂), 28.11 (CH₂), 28.41 (CH₂), 33.36 (CH₂-COOEt), 60.03 (CH₂, Ester), 67.12 (O-CH₂), 113.69, 114.40, 129.32, 129.35, 133.56, 133.55, 134.82, 138.49, 138.90, 155.46, 157.54, 173.95 (C=O).

MS (70 eV):

m/z (%) = 397 (25) [M⁺+1], 396 (100) [M⁺], 351 (14) [M⁺ - C₂H₅O], 268 (10), 239 (9), 223 (4), 14 (7), 129 (95) [C₇H₁₃O₂⁺], 107 (7), 101 (27), 83 (7), 55 (5).

C₂₅H₃₂O₄ (396.5):

Ber. C 75.73, H 8.13;

Gef. C 75.66, H 8.07.

22.1.5 6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-hexansäureethyl-ester (5a)

0.20 g (0.75 mmol) DES in 20 ml Ethanol, 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.27 ml (1.5 mmol) 6-Bromhexansäureethylester werden gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Nach der Umkristallisation aus Dichlormethan/n-Hexan erhält man farblose, nadelförmige Kristalle.

Ausb.	0.21 g (69 %).
Schmp.	82 – 83 °C.
R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1)	= 0.50.
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3434 cm ⁻¹ (s), 2967 (m), 2870 (m), 1703 (s), 1609 (s), 1511 (s), 1461 (m), 1431 (w), 1374 (m), 1328 (m), 1242 (s), 1216 (s), 1173 (m), 1106 (m), 1034 (m), 979 (w), 911 (w), 852 (w), 838 (m), 814 (w), 748 (w), 722 (w), 557 (w), 536 (w).
¹H-NMR (CDCl₃):	<p>Signale des (<i>E</i>)-Isomeren:</p> <p>δ = 0.76 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.26 [t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃, Ester], 1.53 [m_c, 2 H, CH₂], 1.73 [m_c, 2 H, CH₂], 1.82 [m_c, 2 H, CH₂], 2.12 [q, J = 7.3 Hz, 4 H, 2 CH₂, DES], 2.35 [t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH₂-COOEt], 3.98 [t, J = 6.3, 2 H, O-CH₂], 4.15 [q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂, Ester], 5.07 [s, 1 H, OH], 6.83, 7.06 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H], 6.88, 7.10 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].</p> <p>Signale des (<i>Z</i>)-Isomeren:</p> <p>δ = 0.95 [t, J = 7.6 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.25 [t, J = 7.1 Hz, 3 H, CH₃, Ester], 1.42 – 1.48 [m, 2 H, CH₂], 1.62 – 1.69 [m, 4 H, 2 CH₂], 2.31 [t, J = 7.6 Hz, 2 H, CH₂-COOEt], 2.51 [q, J = 7.5 Hz, 4 H, 2 CH₂, DES], 3.87 [t, J = 6.4, 2 H, O-CH₂], 4.13 [q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂, Ester], 5.09 [s, 1 H, OH], 6.54, 6.79 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H], 6.60, 6.83 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H].</p>
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ = 13.29, 13.35 (CH ₃), 14.22 (CH ₃ , Ester), 24.71, 24.74 (CH ₂), 25.56, 25.71 (CH ₂), 28.54 (CH ₂), 28.80, 29.04

(CH₂), 34.29, 34.30 (CH₂-COOEt), 60.31 (CH₂, Ester), 67.57 (O-CH₂), 113.64, 113.93, 114.31, 114.83, 129.66, 129.87, 130.74, 130.92, 134.92, 135.15, 138.62, 138.80, 153.95, 157.43, 174.96 (C=O).

MS (70 eV):

m/z (%) = 411 (27) [M⁺+1], 410 (100) [M⁺], 365 (9) [M⁺- C₂H₅O], 335 (6), 268 (13), 267 (9), 239 (19), 223 (5), 159 (6), 145 (14), 143 (34) [C₈H₁₅O₂⁺], 121 (6), 115 (15), 107 (15), 97 (21), 69 (14).

C₂₆H₃₄O₄ (410.6):

Ber. C 76.06, H 8.35;

Gef. C 75.83, H 8.27.

22.1.6 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1E-butenyl]-phenoxy)methyl-benzoesäuremethylester (6a)

0.20 g (0.75 mmol) DES werden in 20 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 0.22 ml (1.5 mmol) DBU bildet sich ein farbloser Niederschlag. Man gibt 0.35 g (1.5 mmol) α -Brom-4-tolylsäuremethylester hinzu und erhitzt ca. 24 h unter Rückfluss, wobei sich der Niederschlag nach etwa 90 min auflöst. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen, das verbleibende Öl in einer Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1) gelöst und mit derselben Mischung als Laufmittel auf dem Chromatotron getrennt. Die zweite isolierte Bande enthält das gewünschte Derivat. Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan führt zu farblosen Kristallen.

Ausb.

0.19 g (61 %).

Schmp.

116 – 117 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.63.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3412 cm⁻¹ (s), 3034 (w), 2968 (m), 2930 (m), 2870 (m), 1722 (s), 1702 (s), 1609 (s), 1589 (w), 1459 (m),

1438 (m), 1418 (w), 1371 (m), 1286 (s), 1238 (s), 1175 (s), 1111 (m), 1045 (w), 1019 (m), 963 (w), 851 (m), 834 (m), 811 (w), 757 (m), 726 (w), 694 (w), 587 (w), 558 (w), 524 (w).

¹H-NMR (CDCl₃):

Signale des (*E*)-Isomeren:

δ = 0.76 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 2.12 [dq, 3J = 7.5 Hz, 4J = 2.9 Hz, 4 H, 2 CH₂], 3.93 [s, 3 H, CH₃, Ester], 4.71 [s, 1 H, OH], 5.15 [s, 2 H, O-CH₂], 6.83, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 Ar-H, DES], 6.97, 7.12 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H, DES], 7.54, 8.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H].

Signale des (*Z*)-Isomeren:

δ = 0.95 [dt, 3J = 7.5 Hz, 4J = 2.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 2.50 [q, J = 7.4 Hz, 4 H, 2 CH₂], 3.93 [s, 3 H, CH₃, Ester], 4.86 [s, 1 H, OH], 5.04 [s, 2 H, O-CH₂], 6.49, 6.76 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H, DES], 6.66, 6.83 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H, DES], 7.42, 8.01 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ = 13.33 (CH₃), 13.34 (CH₃), 28.52 (CH₂), 28.54 (CH₂), 52.10 (CH₃, Ester), 69.40 (O-CH₂), 114.16, 114.29, 114.32, 114.84, 127.00, 127.17, 129.71, 129.79, 129.86, 129.87, 130.80, 130.87, 135.15, 138.67, 142.45, 153.87, 166.87 (C=O).

MS (70 eV):

m/z (%) = 417 (29) [M⁺+1], 416 (100) [M⁺], 268 (21), 267 (93) [M⁺ - C₉H₉O₂], 239 (22), 238 (12), 211(13), 210 (6), 149 (17) [C₉H₉O₂⁺], 121 (7), 175 (5).

C₂₇H₂₈O₄ (416.5):

Ber. C 77.86, H 6.78;

Gef. C 78.12, H 7.02.

22.1.7 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1E-butenyl]-phenoxy)-crotonsäureethyl-ester (7a)

0.20 g (0.75 mmol) DES werden in 20 ml Aceton gelöst und mit 0.22 ml (1.5 mmol) DBU versetzt. Nach kurzer Zeit, in der sich ein farbloser Niederschlag bildet, gibt man 0.28 ml (1.5 mmol) 4-Bromcrotonsäureethylester zu. Die gelbliche Suspension wird ca. 48 h unter Rückfluss erhitzt, wobei sich der Niederschlag nach etwa 30 min auflöst. Im Verlauf der Reaktionszeit wird die Lösung braun. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel ab und löst den zähflüssigen, braunen Rückstand in einer Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1). Die Trennung des Produktgemisches erfolgt auf dem Chromatotron mit derselben Mischung als Laufmittel. Das monosubstituierte Derivat wird in der zweiten Bande eluiert. Nach der Umkristallisation aus Dichlormethan/n-Hexan erhält man das gewünschte Produkt als farbloses Pulver.

Ausb. 0.17 g (60 %).

Schmp. 87 – 88 °C.

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 7:1) = 0.68.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 cm^{-1} (s), 3034 (w), 2969 (m), 2931 (m), 2870 (w), 1694 (s), 1668 (m), 1610 (m), 1512 (s), 1441 (w), 1369 (m), 1308 (s), 1267 (m), 1221 (s), 1193 (s), 1178 (m), 1105 (w), 1090 (w), 1029 (m), 964 (w), 853 (w), 835 (m), 746 (w), 678 (w), 549 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): Signale des (*E*)-Isomeren:
 δ = 0.76 [dt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 6 H, 2 CH_3], 1.31 [t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, CH_3 , Ester], 2.12 [mc, 4 H, 2 CH_2], 4.24 [mc, 2 H, CH_2 , Ester], 4.72 [dd, $^3J = 4.1$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 2 H, O- CH_2], 4.83 [s, 1 H, OH], 6.24 [td, $^3J = 5.7$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1 H, CH-COOEt], 6.83, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.6$ Hz, 4 H, Ar-H], 6.90, 7.12 [AA'BB'-

Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-H], 7.11 [td, $^3J = 15.9$ Hz, $^4J = 4.3$ Hz, 1 H, OCH₂-CH].

Signale des (Z)-Isomeren:

$\delta = 0.96$ [t, $J = 7.4$ Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.30 [t, $J = 7.1$ Hz, 3 H, CH₃, Ester], 2.51 [q, $J = 7.5$ Hz, 4 H, 2 CH₂], 4.24 [mc, 2 H, CH₂, Ester], 4.61 [dd, $^3J = 4.2$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 2 H, O-CH₂], 4.83 [s, 1 H, OH], 6.09 [td, $^3J = 5.9$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1 H, CH-COOEt], 6.54, 6.78 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.8$ Hz, 4 H, Ar-H], 6.61, 6.84 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.9$ Hz, 4 H, Ar-H], 7.01 [td, $^3J = 15.6$ Hz, $^4J = 4.2$ Hz, 1 H, OCH₂-CH].

¹³C-NMR (CDCl₃):

$\delta = 13.33$ (2 CH₃), 14.21 (CH₃, Ester), 27.15, 28.52 (CH₂), 28.54 (CH₂), 60.54 (CH₂, Ester), 66.54 (O-CH₂), 114.16, 114.39, 114.85, 121.99, 129.81, 129.87, 130.89, 130.91, 142.66, 153.91, 166.19 (C=O).

MS (70 eV):

m/z (%) = 382 (4), 381 (26) [M⁺+1], 380 (100) [M⁺], 268 (15), 267 (41) [M⁺- C₆H₉O₂], 239 (13), 238 (10), 223 (5), 211 (8), 210 (5), 145 (6), 113 (4) [C₆H₉O₂⁺], 107 (6), 85 (5).

C₂₄H₂₈O₄ (380.5):

Ber. C 75.76, H 7.42;

Gef. C 75.75, H 7.45.

22.2 Darstellung der DES-Dicarbonsäurediester-Derivate

Als Nebenprodukte bei der Darstellung der Carbonsäureester-Derivate entstehen immer auch die entsprechenden Dicarbonsäurediester. Bei der Trennung des jeweils erhaltenen Produktgemisches auf dem Chromatotron wird das disubstituierte Derivat stets in der ersten Bande eluiert.

22.2.1 (4-[1-Ethyl-2-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (**1b**)^[40]

Nebenprodukt bei der Darstellung von **1a**:

Ausb. 88 mg (27 %; Lit.^[40] 28 %) farblose Kristalle aus Aceton/n-Hexan.

Schmp. 84 °C (Lit.^[40] 84 – 85 °C).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.91 (Lit.^[40] 0.92).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 3067 (w), 3038 (m), 2965 (s), 2938 (m), 2913 (m), 2870 (m), 2852 (m), 1889 (w), 1760 (s), 1752 (s), 1608 (s), 1575 (w), 1510 (s), 1476 (w), 1444 (m), 1410 (w), 1400 (w), 1382 (m), 1372 (m), 1302 (m), 1276 (m), 1224 (s), 1177 (s), 1109 (m), 1098 (m), 1085 (m), 1070 (m), 1032 (m), 1012 (w), 938 (w), 876 (w), 852 (m), 832 (m), 817 (m), 798 (w), 748 (w), 727 (w), 701 (w), 653 (w), 634 (w), 590 (w), 577 (w), 557 (w), 536 (w), 506 (w).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 441 (33) [M⁺+1], 440 (100) [M⁺], 425 (4), 411 (4), 367 (4), 354 (5), 353 (12) [M⁺ - CH₂COOEt], 337 (9), 324 (12), 309 (7), 279 (6), 251 (5), 237 (6), 231 (10), 221 (7), 219 (7), 207 (8), 203 (6), 193 (10).

22.2.2 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-(3-ethoxycarbonylpropoxy)-phenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-butansäureethylester (3b)^[40]

Nebenprodukt bei der Darstellung von **3a**:

Ausb. 89 mg (24 %; Lit.^[40] 25 %) farblose Kristalle aus Aceton/n-Hexan.

Schmp. 84 °C (Lit.^[40] 83 – 84 °C).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.93 (Lit.^[40] 0.93).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 cm⁻¹(w), 3064 (w), 3034 (w), 3006 (m), 2970 (m), 2929 (m), 2870 (m), 1890 (w), 1729 (s), 1607 (m), 1571 (w), 1509 (s), 1475 (m), 1464 (m), 1442 (m), 1424 (m), 1392 (m), 1375 (s), 1303 (m), 1284 (s), 1273 (s), 1243 (s), 1193 (s), 1177 (s), 1112 (m), 1092 (m), 1062 (m), 1021 (m), 924 (w), 884 (w), 860 (m), 852 (m), 834 (m), 824 (m), 766 (m), 749 (m), 728 (m), 684 (w), 570 (w), 533 (w), 496 (w).

MS (70 eV): m/z (%) = 497 (31) [M⁺+1], 496 (49) [M⁺], 451 (3) [M⁺-C₂H₅O], 405 (6), 115 (100) [C₆H₁₁O₂⁺].

22.2.3 5-(4-[1-Ethyl-2-(4-(4-ethoxycarbonylbutoxy)-phenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (4b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **4a**:

Ausb. 84 mg (21 %) farblose Kristalle aus Aceton/n-Hexan.

Schmp. 70 – 71 °C.

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 7:1) = 0.88.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm^{-1} (s), 2972 (m), 2930 (m), 2871 (m), 1732 (s), 1607 (m), 1509 (s), 1477 (m), 1461 (m), 1396 (m), 1378 (m), 1332 (m), 1286 (m), 1258 (s), 1244 (s), 1190 (s), 1176 (s), 1110 (w), 1057 (m), 1013 (w), 853 (w), 835 (w), 825 (w), 748 (w), 567 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 0.75 [t, J = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH_3], 1.24 [t, J = 7.1 Hz, 6 H, 2 CH_3 , Ester], 1.81 [m, 8 H, 4 CH_2], 2.12 [q, J = 7.4 Hz, 4 H, 2 CH_2 , DES], 2.41 [m, 4 H, 2 $\text{CH}_2\text{-COOEt}$], 4.00 [m, 4 H, 2 O-CH_2], 4.11 [q, J = 7.1 Hz, 4 H, 2 CH_2 , Ester], 6.90, 7.08 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 8 H, Ar-H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ = 13.67 (2 CH_3), 14.53 (2 CH_3 , Ester), 22.83 (2 CH_2), 29.52 (2 CH_2), 29.85 (2 CH_2), 34.80 (2 $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 61.46 (2 CH_2 , Ester), 68.57 (O-CH_2), 115.16, 130.77, 136.15, 140.14, 159.02, 175.39 (2 C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 526 (7), 525 (34) [$\text{M}^+ + 1$], 524 (100) [M^+], 479 (7) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$], 433 (6), 396 (5), 130 (7), 129 (98) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2^+$], 101 (26), 83 (9), 55 (6).

$\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_6$ (524.7): Ber. C 73.25, H 8.45;
Gef. C 73.53, H 8.44.

22.2.4 6-(4-[1-Ethyl-2-(4-(5-ethoxycarbonylpentoxy)-phenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (5b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **5a**:

Ausb. 99 mg (24 %) farblose Nadeln aus Aceton/n-Hexan.

Schmp.	59 – 60 °C.
R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1)	= 0.79.
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3437 cm ⁻¹ (m), 3034 (w), 2970 (m), 2948 (m), 2871 (m), 1732 (s), 1607 (m), 1570 (w), 1509 (s), 1476 (m), 1464 (m), 1394 (m), 1373 (m), 1355 (w), 1304 (m), 1288 (m), 1272 (m), 1246 (s), 1186 (s), 1102 (m), 1046 (m), 1010 (m), 851 (w), 834 (m), 825 (m), 814 (w), 749 (w), 728 (w), 569 (w), 531 (w).
¹H-NMR (CDCl₃):	δ = 0.76 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH ₃], 1.26 [t, J = 7.2 Hz, 6 H, 2 CH ₃ , Ester], 1.53 [m _c , 4 H, 2 CH ₂], 1.72 [m _c , 4 H, 2 CH ₂], 1.82 [m _c , 4 H, 2 CH ₂], 2.12 [q, J = 7.4 Hz, 4 H, 2 CH ₂ , DES], 2.34 [t, J = 7.5 Hz, 4 H, 2 CH ₂ -COOEt], 3.98 [t, J = 6.5 Hz, 4 H, 2 O-CH ₂], 4.14 [q, J = 7.2 Hz, 4 H, 2 CH ₂ , Ester], 6.88, 7.10 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 8 H, Ar-H].
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ = 13.36 (2 CH ₃), 14.23 (2 CH ₃ , Ester), 24.74 (2 CH ₂), 25.72 (2 CH ₂), 28.55 (2 CH ₂), 29.05 (2 CH ₂), 34.27 (2 CH ₂ -COOEt), 60.20 (2 CH ₂ , Ester), 67.55 (2 O-CH ₂), 113.90, 129.67, 134.95, 138.71, 157.43, 173.62 (2 C=O).
MS (70 eV):	m/z (%) = 554 (7), 553 (33) [M ⁺ +1], 552 (100) [M ⁺], 507 (4) [M ⁺ - C ₂ H ₅ O], 143 (17) [C ₈ H ₁₅ O ₂ ⁺], 115 (5), 97 (10), 69 (8).
C₃₄H₄₈O₆ (552.8):	Ber. C 73.88, H 8.75; Gef. C 73.60, H 8.71.

22.2.5 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-methoxycarbonylbenzyloxyphenyl)-1E-butenyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäuremethylester (6b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **6a**:

Ausb. 92 mg (22 %) fablose Nadeln aus Aceton/n-Hexan.

Schmp. 202 – 203 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.93.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm⁻¹ (s), 3031 (w), 2962 (m), 2931 (m), 2870 (m), 1711 (s), 1608 (s), 1577 (w), 1510 (s), 1448 (m), 1434 (m), 1416 (m), 1382 (w), 1314 (m), 1282 (s), 1246 (s), 1193 (m), 1174 (m), 1107 (s), 1041 (m), 1021 (m), 969 (w), 862 (w), 846 (m), 831 (m), 815 (w), 750 (m), 688 (w), 587 (w), 557 (w), 522 (w), 472 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.77 [t, *J* = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH₃], 2.13 [q, *J* = 7.5 Hz, 4 H, 2 CH₃], 3.93 [s, 6 H, 2 CH₃, Ester], 5.14 [s, 4 H, 2 O-CH₂], 6.97, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.8 Hz, 8 H, Ar-H, DES], 7.54, 8.07 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.7 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.36 (2 CH₃), 28.55 (2 CH₂), 52.09 (2 CH₃, Ester), 69.40 (2 O-CH₂), 114.33, 127.00, 129.67, 129.79, 129.86, 135.58, 138.72, 142.43, 156.98, 166.83 (2 C=O).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 566 (5), 565 (23) [M⁺+1], 564 (62) [M⁺], 416 (7), 415 (15) [M⁺ - C₉H₉O₂], 266 (4), 238 (5), 150 (10), 149 (100) [C₉H₉O₂⁺], 121 (12), 118 (6).

C₃₆H₃₆O₆ (564.7): Ber. C 76.57, H 6.43;
Gef. C 76.62, H 6.41.

22.2.6 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-(3-ethoxycarbonylpropenyloxy)-phenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-crotonsäureethylester (7b)

Bei der für **7a** beschriebenen chromatographischen Trennung erhält man in der ersten Bande das disubstituierte Derivat **7b** als farbloses Öl. Aus Aceton/n-Hexan kristallisieren in der Kälte farblose Kristalle aus, die bei Raumtemperatur schmelzen.

Ausb. 55 mg (15%).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.86.

IR (Film/KBr): $\tilde{\nu}$ = 3426 cm⁻¹ (w), 2983 (s), 2939 (m), 2906 (m), 2874 (m), 1722 (s), 1654 (s), 1509 (w), 1466 (m), 1446 (m), 1391 (m), 1368 (s), 1317 (s), 1272 (s), 1194 (s), 1135 (s), 1096 (m), 1066 (m), 1041 (s), 976 (s), 888 (w), 863 (m), 810 (w), 725 (m), 585 (w).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 494 (7), 493 (31) [M⁺+1], 492 (100) [M⁺], 403 (4), 380 (7), 350 (9), 329 (4), 267 (12), 266 (36) [M⁺ - 2 C₆H₉O₂], 265 (10), 255 (4), 251 (4), 239 (5), 238 (13), 237 (21) [M⁺ - 2 C₆H₉O₂ - C₂H₅], 209 (10), 181 (5), 151 (14), 123 (5), 113 (9) [C₆H₉O₂⁺], 85 (12).

22.3 Darstellung der DES-Carbonsäure-Derivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die jeweiligen monosubstituierten DES-Derivate werden in 2N Natronlauge bei einer Ölbadtemperatur von 100 °C etwa 2 h erhitzt. Danach säuert man mit 2N Salzsäure solange an, bis sich ein farbloser Niederschlag bildet. Da dieser äußerst fein ist, wird die Reaktions-

mischung nochmals 30 min erhitzt. Anschließend läßt sich der Niederschlag gut absaugen. Man wäscht gut mit destilliertem Wasser nach. Nach der Umkristallisation aus Aceton/dest.Wasser und Trocknen im Feinvakuum erhält man jeweils die analysenreine Substanz.

22.3.1 (4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-essigsäure (8)^[40]

0.10 g (0.28 mmol) von **1a** werden gemäss der allgemeinen Arbeitsvorschrift in 10 ml 2N Natronlauge verseift.

Ausb. 88 mg (96 %; Lit.^[40] 63 %) farblose Kristalle.

Schmp. 156 – 158 °C (Lit.^[40] 156 – 158 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3423 cm⁻¹(s), 3340 (s), 3034 (m), 2969 (m), 2931 (m), 2871 (m), 1743 (s), 1610 (m), 1511 (s), 1460 (w), 1434 (m), 1372 (w), 1292 (m), 1224 (s), 1177 (m), 1108 (w), 1090 (m), 1013 (w), 852 (m), 836 (m), 810 (m), 745 (w), 717 (w), 633 (w), 557 (m).

MS (70 eV): m/z (%) = 327 (23) [M⁺+1], 326 (100) [M⁺], 297 (4), 268 (4), 223 (25), 203 (3), 145 (8), 133 (55), 132 (13), 107 (5), 105 (4), 104 (5), 77 (3).

22.3.2 Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-propionsäure (12)

0.200 g (0.750 mmol) DES werden in 20 ml Ethanol gelöst und nacheinander mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU und 0.229 g (1.50 mmol) 3-Brompropionsäure versetzt. Nach 24 h Erhitzen unter Rückfluss zeigt das Dünnschichtchromatogramm einen sehr kleinen zusätzlichen Spot. Daraufhin wird weitererhitzt. Die täglich aufgenommenen Dünnschichtchromatogramme weisen keinerlei Veränderung auf. Nach einer Woche zieht man das

Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in einer Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1) auf und trägt ihn zur Trennung auf das Chromatotron auf. Einer äußerst breiten Bande, die das DES enthält, läuft eine winzige Bande voraus. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bleibt eine Spur einer farblosen Substanz zurück. Es handelt sich dabei um so wenig Produkt, dass keinerlei analytische Daten darüber erhalten werden können.

22.3.3 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-butansäure (9)^[40]

0.10 g (0.26 mmol) von **3a** werden gemäss der allgemeinen Arbeitsvorschrift in 10 ml 2N Natronlauge verseift.

Ausb.	91 mg (98 %; Lit. ^[40] 63 %; Lit. ^[41] 42 %) farblose Kristalle.
Schmp.	165 °C (Lit. ^[40] 165 – 166 °C; Lit. ^[41] 161 – 163 °C/166 – 168 °C).
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3419 cm ⁻¹ (s), 2967 (m), 2935 (m), 2870 (m), 1707 (s), 1609 (s), 1512 (s), 1473 (m), 1460 (w), 1443 (m), 1385 (w), 1368 (w), 1278 (m), 1230 (s), 1173 (s), 1104 (w), 1076 (w), 1054 (m), 1014 (w), 948 (w), 853 (w), 833 (m), 808 (m), 734 (w), 719 (w), 586 (w), 562 (w), 542 (w), 525 (w).
MS (70 eV):	m/z (%) = 355 (22) [M ⁺ +1], 354 (100) [M ⁺], 268 (25), 253 (6), 239 (25), 223 (7), 159 (5), 145 (16), 133 (10), 121 (5), 110 (5), 107 (17), 91 (7), 87 (6).

22.3.4 5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1E-butenyl]-phenoxy)-pentansäure (10)

0.10 g (0.25 mmol) **4a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und gereinigt.

Ausb. 88 mg (96%) farbloses Pulver.

Schmp. 141 – 142 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.67.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3425 cm⁻¹ (s), 2961 (m), 2930 (s), 2870 (m), 1713 (s), 1608 (s), 1510 (s), 1460 (m), 1424 (w), 1373 (w), 1318 (m), 1288 (m), 1240 (s), 1199 (m), 1182 (m), 1109 (w), 1088 (w), 1069 (w), 1048 (w), 1012 (w), 966 (w), 852 (w), 840 (m), 751 (w), 718 (w), 559 (w).

¹H-NMR ([d₆]-Aceton): δ = 0.76 [t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.83 [m_c, 4 H, 2 CH₂], 2.14 [m_c, 4 H, 2 CH₂, DES], 2.41 [t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH₂-COOH], 4.04 [t, *J* = 6.0 Hz, 2 H, O-CH₂], 6.86, 7.06 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H], 6.95, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H],

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.37 (2 CH₃), 21.56 (CH₂), 28.57 (2 CH₂), 28.70 (CH₂), 33.08 (CH₂-COOH), 67.26 (O-CH₂), 113.57, 113.93, 114.37, 114.85, 129.71, 129.92, 130.78, 130.98, 138.64, 138.83, 153.85, 157.34.

MS (70 eV): *m/z* (%) = 369 (23) [M⁺+1], 368 (100) [M⁺], 269 (7), 268 (36), 253 (9), 240 (6), 239 (36), 224 (5), 159 (7), 145 (16), 121 (5), 107 (14), 101 (7).

C₂₃H₂₈O₄ (368.5):
Ber. C 74.97, H 7.66;
Gef. C 75.19, H 7.64.

22.3.5 6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1E-butenyl]-phenoxy)-hexansäure (11)

0.10 g (0.24 mmol) **5a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und aufgearbeitet.

Ausb. 89 mg (97%) farblose Kristalle.

Schmp. 149 – 151 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.79.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431 cm⁻¹ (s), 2963 (s), 2930 (s), 2870 (m), 1702 (s), 1609 (s), 1511 (s), 1460 (m), 1372 (w), 1279 (m), 1233 (s), 1173 (m), 1104 (w), 1048 (w), 1014 (w), 852 (w), 830 (m), 807 (w), 734 (w), 587 (m), 562 (m), 533 (m).

¹H-NMR ([d₆]-Aceton): δ = 0.76 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.56 [m_c, 2 H, CH₂], 1.74 [m_c, 2 H, CH₂], 1.82 [m_c, 2 H, CH₂], 2.12 [q, J = 7.5 Hz, 4 H, 2 CH₂, DES], 2.41 [t, J = 7.5 Hz, 2 H, CH₂-COOH], 3.98 [t, J = 6.3 Hz, 2 H, O-CH₂], 6.82, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H], 6.88, 7.10 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.34 (2 CH₃), 24.46 (CH₂), 25.66 (CH₂), 28.54 (2 CH₂), 29.02 (CH₂), 33.61 (CH₂-COOH), 67.52 (O-CH₂), 113.53, 113.93, 114.30, 114.82, 129.66, 129.89, 130.73, 130.94, 134.92, 135.27, 138.59, 138.83, 153.81, 157.42.

MS (70 eV): m/z (%) = 383 (23) [M⁺+1], 382 (100) [M⁺], 268 (10), 253 (5), 239 (17), 145 (7), 107 (6).

C₂₄H₃₀O₄ (382.5): Ber. C 75.36, H 7.91;
Gef. C 75.12, H 7.84.

22.3.6 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1E-butenyl]-phenoxy)methyl)-benzoesäure (13)

0.10 g (0.24 mmol) **6a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und aufgearbeitet.

Ausb. 93 mg (96 %) farblose Kristalle.

Schmp. 204 – 206 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton): = 0.74.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 cm⁻¹ (s), 3034 (m), 2966 (s), 2930 (s), 2870 (m), 2673 (w), 2552 (w), 1888 (w), 1694 (s), 1610 (s), 1578 (m), 1510 (s), 1460 (m), 1426 (s), 1374 (m), 1320 (m), 1287 (s), 1234 (s), 1173 (s), 1109 (m), 1077 (w), 1018 (m), 941 (w), 912 (w), 878 (w), 851 (m), 832 (m), 807 (m), 758 (m), 695 (w), 645 (w), 586 (w), 558 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.77 (t, J = 7.6 Hz, 6 H, 2 CH₃), 2.12 [m_c, 4 H, 2 CH₂], 5.17 [s, 2 H, O-CH₂], 6.83, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 7.8 Hz, 4 H, Ar-H, DES], 6.97, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.3 Hz, 4 H, Ar-H, DES], 7.57, 8.13 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 7.9 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR ([d₆]-Aceton): δ = 13.36 (2 CH₃), 67.82 (O-CH₂), 114.33, 114.86, 116.32, 123.56, 127.10, 127.22, 129.83, 129.90, 130.50, 138.67, 143.39, 157.10, 169.87 (COOH).

MS (70 eV): m/z (%) = 403 (26) [M⁺+1], 402 (100) [M⁺], 268 (21), 267 (69) [M⁺ - C₈H₇O₂], 239 (15), 238 (11), 223 (5), 211 (11), 210 (7), 181 (6), 145 (6), 135 (18) [C₈H₇O₂⁺], 107 (15), 91 (5).

C₂₆H₂₆O₄: Ber. 402.1824, Gef. 402.1817 (MS).

C₂₆H₂₆O₄ (402.5):	Ber. C 77.59, H 6.51;
	Gef. C 77.01, H 6.70.

22.3.7 Versuch der Darstellung von 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-crotonsäure (14)

0.10 g (0.26 mmol) **7a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und aufgearbeitet. Das auf diese Weise erhaltene farblose Pulver wird anhand der analytischen Daten eindeutig als DES identifiziert.

23. Derivate von *meso*-Hexestrol

23.1 Darstellung der Hexestrol-Carbonsäureester-Derivate

23.1.1 *rac*-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (15a)

0.203 g (0.750 mmol) *meso*-Hexestrol löst man in 20 ml Ethanol und gibt 0.220 ml (1.50 mmol) DBU hinzu. Nach kurzer Zeit bildet sich ein farbloser Niederschlag. Anschließend werden zu dieser Suspension 0.180 ml (1.50 mmol) Bromessigsäureethylester gegeben und das Ganze wird ca. 15 h unter Rückfluss erhitzt, wobei die dunkelgrüne Farbe der Lösung immer intensiver wird. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein brauner, öliges Rückstand, der in einer Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1) gelöst wird. Die Trennung des Produktgemisches erfolgt auf dem Chromatotron mit demselben Gemisch als Laufmittel. Das gewünschte monosubstituierte Derivat läuft als zweite Bande. Da mono- und disubstituiertes Derivat jedoch sehr nah beieinander laufen und deshalb beim ersten Durchlauf keine exakte Trennung möglich ist, wird die erhaltene Fraktion nochmals mit reinem

Dichlormethan als Laufmittel auf das Chromatotron aufgetragen. Die so erhaltene Substanz kristallisiert man aus Dichlormethan/n-Hexan um und erhält analysenreine, farblose Kristalle.

Ausb. 0.157 g (59 %; Lit.^[46] 44 %).

Schmp. 135 –136 °C (Lit.^[46] 134 - 136 °C).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.69.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 cm⁻¹ (s), 3034 (m), 2964 (m), 2929 (m), 2874 (m), 1892 (w), 1733 (s), 1613 (m), 1594 (w), 1514 (s), 1439 (m), 1400 (w), 1380 (m), 1357 (w), 1308 (m), 1266 (m), 1244 (m), 1214 (s), 1183 (m), 1112 (m), 1084 (m), 1027 (w), 837 (m), 825 (m), 812 (m), 726 (w), 707 (w), 644 (w), 576 (m), 562 (w), 512 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.52 [2 t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.20 – 1.29 [2 m, 4 H, 2 CH₂], 1.30 [t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃, Ester], 2.43 – 2.48 [m, 2 H, 2 CH], 4.29 [q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH₂, Ester], 4.62 [s, O-CH₂], 4.77 [s, 1 H, OH], 6.78, 7.01 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H], 6.86, 7.06 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.18 (2 CH₃), 14.15 (CH₃, Ester), 27.26 (CH₂), 27.27 (CH₂), 53.47 (CH), 53.55 (CH), 61.33 (CH₂, Ester), 65.68 (O-CH₂), 114.43, 115.03, 129.26, 129.35, 136.61, 137.77, 153.68, 156.13, 169.25 (C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 356 (0.2) [M⁺], 222 (13), 221 (100) [M⁺-C₉H₁₁O], 193 (4), 147 (7), 135 (13) [C₉H₁₁O⁺], 107 (7).

C₂₂H₂₈O₄ (356.5): Ber. C 74.13, H 7.92;
Gef. C 74.14, H 8.08.

23.1.2 Versuch der Darstellung von Versuch der Darstellung von *rac*-3-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-propionsäureethylester (16a)

0.202 g (0.750 mmol) *meso*-Hexestrol löst man in 20 ml Ethanol und gibt nacheinander 0.220 ml (1.50 mmol) DBU und 0.190 ml (1.50 mmol) 3-Brompropionsäureethylester zu. Das nach 24 h langem Erhitzen auf 100 °C aufgenommene Dünnschichtchromatogramm zeigt nur die bekannten Spots der Edukte. Nach einer Woche, während der in regelmässigen Abständen Dünnschichtchromatogramme aufgenommen werden, wird der Versuch abgebrochen, weil kein Reaktionsprodukt gefunden werden kann.

23.1.3 *rac*-4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-butansäureethylester (17a)

0.203 g (0.750 mmol) *meso*-Hexestrol werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU versetzt. Nachdem sich farbloser Niederschlag gebildet hat, gibt man 0.220 ml (1.50 mmol) 4-Brombutansäureethylester zu und erhitzt etwa 15 h unter Rückfluss. Nach dem Abdestillieren des Alkohols bleibt ein leicht gelbliches Öl zurück, das zur Trennung mit Dichlormethan/Ethanol (100:1) als Laufmittel auf das Chromatotron aufgetragen wird. Das gewünschte Produkt läuft als zweite Bande. Nach nochmaliger chromatographischer Reinigung mit Dichlormethan als Laufmittel erhält man **17a** in Form farbloser Kristalle.

Ausb. 0.188 g (65 %).

Schmp. 109–110 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.71.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3370 cm⁻¹ (s), 3030 (w), 2956 (m), 2925 (m), 2869 (m), 1735 (m), 1703 (s), 1612 (m), 1596 (m), 1582 (w), 1514 (s), 1471 (m), 1462 (m), 1445 (m), 1378 (m), 1346 (m), 1296 (m), 1259 (s), 1222 (s), 1172 (s), 1109 (m), 1071 (w), 1049 (m), 1030 (m), 1013 (w), 962 (w), 838

(m), 826 (m), 810 (w), 733 (w), 720 (w), 648 (w), 574 (m), 512 (w).

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ = 0.53 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH_3], 1.21 – 1.43 [2 m, 4 H, 2 CH_2 , Hexestrol], 1.26 [t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3 , Ester], 2.12 [m_c, 2 H, CH_2], 2.46 [m_c, 2 H, 2 CH], 2.53 [t, J = 7.4 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$], 4.00 [t, J = 6.1 Hz, 2H, O- CH_2], 4.16 [q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2 , Ester], 4.84 [s, 1 H, OH], 6.79, 7.01 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H], 6.84, 7.05 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].

 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

δ = 12.18 (CH_3), 12.19 (CH_3), 14.20 (CH_3 , Ester), 24.78 (CH_2), 27.29 (CH_2), 27.31 (CH_2), 30.93 ($\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 53.50 (CH), 53.52 (CH), 60.45 (CH_2 , Ester), 66.66 (O- CH_2), 114.12, 115.00, 129.15, 129.34, 136.66, 136.72, 153.67, 157.05, 173.42 (C=O).

MS (70 eV):

m/z (%) = 384 (0.3) [M^+], 339 (5), 250 (8), 249 (37) [$\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}$], 147 (4), 135 (17) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}^+$], 116 (6), 115 (100) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2^+$], 107 (18), 87 (28).

 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (384.5):

Ber. C 74.97, H 8.39;
Gef. C 75.07, H 8.51.

23.1.4 *rac*-5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-pentansäureethyl-ester (18a)

0.203 g (0.750 mmol) *meso*-Hexestrol werden in 20 ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 0.220 ml (1.50 mmol) DBU bildet sich ein farbloser Niederschlag. Es werden 0.240 ml (1.50 mmol) 5-Brompentansäureethylester hinzugefügt und das Ganze etwa 15 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird der Alkohol abgezogen und das erhaltene weiße Pulver aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert. Man erhält analysenreine, farblose Kristalle.

Ausb.	0.199 g (67 %).
Schmp.	104 –105 °C.
R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1)	= 0.80.
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3472 cm ⁻¹ (s), 3033 (m), 2956 (s), 2929 (s), 2872 (m), 1733 (m), 1718 (s), 1612 (m), 1596 (m), 1582 (w), 1514 (s), 1470 (m), 1450 (m), 1409 (m), 1376 (m), 1354 (m), 1298 (m), 1256 (s), 1234 (s), 1207 (s), 1178 (s), 1110 (m), 1058 (m), 1040 (w), 1015 (w), 956 (w), 846 (m), 835 (m), 806 (w), 732 (w), 715 (w), 576 (m), 514 (w).
¹H-NMR (CDCl₃):	δ = 0.53 [t, J = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH ₃], 1.21 – 1.43 [2 m, 4 H, 2 CH ₂ , Hexestrol], 1.26 [t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH ₃ , Ester], 1.83 [m _c , 4 H, 2 CH ₂], 2.40 [m _c , 2 H, CH ₂ -COOEt], 2.46 [m _c , 2 H, 2 CH], 3.97 [m _c , 2 H, O-CH ₂], 4.14 [q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH ₂ , Ester], 4.99 [m _c , 1 H, OH], 6.79, 7.01 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H], 6.83, 7.04 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ = 12.18 (CH ₃), 12.19 (CH ₃), 14.22 (CH ₃ , Ester), 21.72 (CH ₂), 27.28 (CH ₂), 27.30 (CH ₂), 28.79 (CH ₂), 30.89, 34.03 (CH ₂ -COOEt), 53.51 (CH), 53.52 (CH), 60.33 (CH ₂ , Ester), 67.28 (O-CH ₂), 114.10, 115.00, 129.13, 129.33, 136.53, 136.69, 153.72, 157.15, 173.62 (C=O).
MS (70 eV):	m/z (%) = 398 (0.5) [M ⁺], 353 (6), 264 (9), 263 (40) [M ⁺ -C ₉ H ₁₁ O], 135 (12) [C ₉ H ₁₁ O ⁺], 134 (4), 130 (6), 129 (100) [C ₇ H ₁₃ O ₂ ⁺], 107 (11), 101 (13).
C₂₅H₃₄O₄ (398.5):	Ber. C 75.34, H 8.60; Gef. C 75.42, H 8.60.

23.1.5 *rac*-6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (19a)

Wie für **18a** ausgeführt, werden 0.203 g (0.750 mmol) *meso*-Hexestrol in 20 ml Ethanol nacheinander mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU und 0.270 ml (1.50 mmol) 6-Bromhexansäureethylester zur Reaktion gebracht und aufgearbeitet. Man erhält das analysenreine Produkt in Form farbloser Kristalle.

Ausb. 0.190 g (61 %).

Schmp. 103 – 104 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.77.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414 cm⁻¹ (s), 3031 (m), 2951 (s), 2870 (s), 1885 (w), 1736 (s), 1694 (s), 1613 (m), 1597 (m), 1582 (w), 1514 (s), 1470 (m), 1453 (m), 1374 (m), 1294 (m), 1251 (s), 1177 (m), 1110 (m), 1071 (w), 1027 (m), 978 (w), 841 (m), 806 (m), 734 (w), 713 (w), 574 (m), 511 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 [t, *J* = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.21 – 1.43 [2 m, 4 H, 2 CH₂, Hexestrol], 1.26 [t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, CH₃, Ester], 1.52 [m_c, 2 H, CH₂], 1.71 [m_c, 2 H, CH₂], 1.79 [m_c, 2 H, CH₂], 2.34 [t, *J* = 7.5 Hz, 2 H, CH₂-COOEt], 2.46 [m_c, 2 H, 2 CH], 3.95 [t, *J* = 6.4 Hz, 2 H, O-CH₂], 4.14 [q, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH₂, Ester], 5.08 [s, 1 H, OH], 6.79, 7.01 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H], 6.83, 7.04 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.18 (CH₃), 12.20 (CH₃), 14.22 (CH₃, Ester), 24.74 (CH₂), 25.71 (CH₂), 27.27 (CH₂), 27.28 (CH₂), 29.05 (CH₂), 30.89, 34.29 (CH₂-COOEt), 53.51 (2 CH), 60.30 (CH₂, Ester), 67.56 (O-CH₂), 114.11, 114.99, 129.13, 129.33, 136.47, 136.67, 153.74, 157.23, 173.83 (C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 412 (0.7) $[M^+]$, 367 (10), 278 (22), 277 (100) $[M^+ - C_9H_{11}O]$, 231 (18), 143 (51) $[C_8H_{15}O_2^+]$, 135 (29) $[C_9H_{11}O^+]$, 115 (8), 107 (19), 97 (13), 69 (6).

C₂₆H₃₆O₄ (412.6): Ber. C 75.69, H 8.80;
Gef. C 75.93, H 8.69.

23.1.6 *rac*-4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäure-methylester (20a)

0.203 g (0.750 mmol) *meso*-Hexestrol werden in 20 ml Aceton gelöst und mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU versetzt. Nach wenigen Minuten gibt man 0.344 g (1.50 mmol) α -Brom-4-tolylsäuremethylester zu und erhitzt unter Rückfluss. Der anfangs gebildete Niederschlag löst sich dabei nach etwa 30 min auf. Weitere 30 min später beginnt sich neuer Niederschlag zu bilden. Nach etwa 24 h Reaktionszeit wird dieser abgesaugt. Von der restlichen Lösung destilliert man das Lösungsmittel ab. Der leicht gelbliche Rückstand wird in einer Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1) aufgenommen und auf das Chromatotron aufgetragen. Die erste Bande, die eluiert wird, enthält das gewünschte monosubstituierte Derivat. Nach nochmaliger chromatographischer Reinigung mit reinem Dichlormethan als Laufmittel und Umkristallisation aus Aceton/n-Hexan können farblose, glänzende Blättchen gewonnen werden.

Ausb. 0.180 g (57 %).

Schmp. 114 – 115 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.63.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3420 cm⁻¹ (s), 3030 (m), 2959 (s), 2929 (m), 2871 (m), 1882 (w), 1724 (s), 1702 (m), 1612 (s), 1582 (w), 1512 (s), 1458 (m), 1437 (m), 1417 (m), 1377 (m), 1285 (s), 1244 (s), 1176 (s), 1110 (m), 1049 (m), 1020 (m), 966

(w), 836 (m), 807 (w), 756 (m), 734 (w), 722 (w), 696 (w), 576 (m), 516 (w).

¹H-NMR (CDCl₃):

δ = 0.54 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.22 – 1.32 [m, 2 H, 2 HCH], 1.37 – 1.44 [m, 2 H, 2 HCH], 2.47 [m_c, 2 H, 2 CH], 3.93 [s, 3 H, CH₃, Ester], 4.91 [s, 1 H, OH], 5.12 [s, 2 H, O-CH₂], 6.79, 7.01 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H, Hexestrol], 6.92, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H, Hexestrol], 7.53, 8.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.2 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ = 12.19 (CH₃), 12.20 (CH₃), 27.24 (CH₂), 27.27 (CH₂), 52.15 (CH₃, Ester), 53.48 (CH), 53.54 (CH), 69.40 (O-CH₂), 114.50, 115.01, 127.04, 129.27, 129.34, 129.57, 129.85, 136.61, 137.23, 142.58, 153.70, 156.75, 166.99 (C=O).

MS (70 eV):

m/z (%) = 418 (1) [M⁺], 284 (17), 283 (100) [M⁺-C₉H₁₁O], 150 (5), 149 (53) [C₉H₉O₂⁺], 135 (12) [C₉H₁₁O⁺], 134 (5), 121 (4), 107 (7).

C₂₇H₃₀O₄ (418.5):

Ber. C 77.48, H 7.23;
Gef. C 77.30, H 7.53.

23.2 Darstellung der Hexestrol-Dicarbonsäurediester-Derivate

Bei der Aufarbeitung der Produktgemische erhält man als erste Bande jeweils das disubstituierte Derivat. Nach nochmaliger Durchlauf auf dem Chromatotron mit Dichlormethan als Laufmittel und Trocknen im Feinvakuum erhält man die analysenreinen Substanzen.

23.2.1 *meso*-(4-[1-Ethyl-2-(4-ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (15b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **15a**:

Ausb. 0.084 g (25 %; Lit.^[46] 19 %) farblose Nadeln aus Dichlormethan/n-Hexan.

Schmp. 110 – 111 °C (Lit.^[46] 110 – 112 °C).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.90.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 3036 (m), 2970 (m), 2954 (m), 2934 (m), 1754 (s), 1611 (m), 1586 (w), 1512 (s), 1478 (w), 1442 (m), 1423 (w), 1386 (w), 1342 (w), 1301 (m), 1258 (s), 1227 (s), 1209 (s), 1181 (m), 1114 (m), 1090 (m), 1022 (w), 848 (m), 836 (m), 808 (w), 750 (w), 582 (w), 516 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.51 [t, J = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.20 - 1.41 [2 m, 4 H, 2 CH₂], 1.29 [t, J = 7.1 Hz, 6 H, 2 CH₃, Ester], 2.47 [m_c, 2 H, 2 CH], 4.28 [q, J = 7.2 Hz, 4 H, 2 CH₂, Ester], 4.61 [s, 4 H, 2 O-CH₂], 6.86, 7.06 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.17 (2 CH₃), 14.16 (2 CH₃, Ester), 27.26 (2 CH₂), 53.49 (2 CH), 61.27 (2 CH₂, Ester), 65.67 (2 O-CH₂), 114.43, 129.24, 137.65, 156.17, 169.14 (2 C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 442 (0.4) [M⁺], 222 (12), 221 (100) [C₁₃H₁₇O₃⁺], 220 (7), 193 (4), 147 (6).

C₂₆H₃₄O₆ (442.6): Ber. C 70.57, H 7.74;
Gef. C 70.53, H 7.90.

23.2.2 *meso*-4-(4-[1-Ethyl-2-(4-(3-ethoxycarbonylpropoxy)-phenyl)-butyl]-phenoxy)-butansäureethylester (17b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **17a**:

Ausb. 0.095 g (25 %) farblose Nadeln aus Dichlormethan/
n-Hexan.

Schmp. 64 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.91.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3444 cm⁻¹ (m), 3032 (w), 2966 (m), 2930 (m), 2872 (m), 1731 (s), 1612 (m), 1582 (w), 1512 (s), 1474 (m), 1418 (w), 1380 (m), 1276 (m), 1253 (s), 1198 (m), 1184 (m), 1176 (s), 1112 (w), 1089 (w), 1059 (m), 1039 (m), 1023 (m), 942 (w), 878 (w), 846 (w), 824 (m), 802 (w), 768 (w), 734 (w), 722 (w), 582 (w), 549 (w), 518 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.52 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.21 – 1.42 [2 m, 4 H, 2 CH₂, Hexestrol], 1.26 [t, J = 7.2 Hz, 6 H, 2 CH₃, Ester], 2.11 [m_c, 4 H, 2 CH₂], 2.46 [m_c, 2 H, 2 CH], 2.53 [t, J = 7.4, 4 H, 2 CH₂-COOEt], 4.00 [t, J = 6.1, 4 H, 2 O-CH₂], 4.15 [q, J = 7.2 Hz, 4 H, 2 CH₂, Ester], 6.83, 7.05 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.18 (2 CH₃), 14.21 (2 CH₃, Ester), 24.78 (2 CH₂), 27.35 (2 CH₂), 30.90 (2 CH₂-COOEt), 53.50 (2 CH), 60.37 (2 CH₂, Ester), 66.64 (2 O-CH₂), 114.10, 129.14, 136.69, 157.05, 173.27 (2 C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 498 (0.4) [M⁺], 453 (5), 407 (8), 250 (8), 249 (50) [C₁₅H₂₁O₃⁺], 248 (6), 116 (6), 115 (100) [C₆H₁₁O₂⁺], 107 (4), 87 (23).

C₃₀H₄₂O₆ (498.7): Ber. C 72.26, H 8.49;
Gef. C 72.48, H 8.37.

23.2.3 meso-5-(4-[1-Ethyl-2-(4-(4-ethoxycarbonylbutoxy)-phenyl)-butyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (18b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **18a**:

Ausb. 0.095 g (24 %) farblose Kristalle aus Dichlormethan/
n-Hexan.

Schmp. 59 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.96.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3445 cm⁻¹ (m), 3031 (m), 2954 (s), 2920 (m), 2874 (m), 1732 (s), 1610 (m), 1583 (w), 1512 (s), 1478 (m), 1419 (m), 1380 (m), 1336 (m), 1297 (m), 1251 (s), 1190 (s), 1179 (s), 1155 (m), 1114 (m), 1086 (m), 1055 (m), 1037 (m), 1012 (w), 990 (m), 842 (m), 824 (m), 809 (w), 734 (w), 720 (w), 641 (w), 586 (m), 541 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.52 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.21 – 1.41 [2 m, 4 H, 2 CH₂, Hexestrol], 1.25 [t, J = 7.1 Hz, 6 H, 2 CH₃, Ester], 1.83 [m_c, 8 H, 4 CH₂], 2.39 [m_c, 4 H, 2 CH₂-COOEt], 2.46 [m_c, 2 H, 2 CH], 3.97 [m_c, 4 H, 2 O-CH₂], 4.13 [q, J = 7.2 Hz, 4 H, 2 CH₂, Ester], 6.83, 7.05 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.19 (2 CH₃), 14.23 (2 CH₃, Ester), 21.72 (2 CH₂), 27.34 (2 CH₂), 28.80 (2 CH₂), 30.86, 34.00 (2 CH₂-COOEt), 53.51 (2 CH), 60.26 (CH₂, Ester), 67.26 (O-

CH₂), 114.08, 114.99, 129.12, 136.58, 157.16, 173.46 (2 C=O).

MS (70 eV):

m/z (%) = 526 (0.5) [M⁺], 481 (5), 264 (8), 263 (48) [C₁₆H₂₃O₃⁺], 262 (6), 130 (7), 129 (100) [C₇H₁₃O₂⁺], 107 (6), 101 (14), 83 (5).

C₃₂H₄₆O₆ (526.7):

Ber. C 72.97, H 8.80;
Gef. C 73.24, H 8.67.

23.2.4 meso-6-(4-[1-Ethyl-2-(4-(5-ethoxycarbonylpentoxy)-phenyl)-butyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (19b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **19a**:

Ausb.

0.111 g (27 %) farblose Kristalle aus Dichlormethan/n-Hexan.

Schmp.

60 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.91.

IR KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3437 cm⁻¹ (s), 3035 (m), 2961 (s), 2934 (s), 2874 (m), 1733 (s), 1611 (m), 1584 (m), 1511 (s), 1471 (m), 1418 (m), 1392 (m), 1374 (m), 1324 (m), 1302 (m), 1276 (m), 1250 (s), 1232 (s), 1210 (m), 1179 (s), 1108 (m), 1070 (m), 1037 (m), 976 (m), 906 (w), 840 (m), 824 (m), 804 (w), 775 (w), 738 (w), 715 (w), 594 (m), 556 (w), 520 (w).

¹H-NMR (CDCl₃):

δ = 0.52 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.21 – 1.42 [2 m, 4 H, 2 CH₂, Hexestrol], 1.25 [t, J = 7.2 Hz, 6 H, 2 CH₃, Ester], 1.51 [m_c, 4 H, 2 CH₂], 1.71 [m_c, 4 H, 2 CH₂], 1.79

[m_c, 4 H, 2 CH₂], 2.33 [t, $J = 7.5$ Hz, 4 H, 2 CH₂-COOEt], 2.46 [m_c, 2 H, 2 CH], 3.95 [t, $J = 6.4$ Hz, 4 H, 2 O-CH₂], 4.13 [q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, 2 CH₂, Ester], 6.83, 7.05 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.7$ Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 12.20$ (2 CH₃), 14.23 (2 CH₃, Ester), 24.74 (2 CH₂), 25.72 (2 CH₂), 27.35 (2 CH₂), 29.07 (2 CH₂), 34.26 (2 CH₂-COOEt), 53.51 (2 CH), 60.19 (2 CH₂, Ester), 67.53 (2 O-CH₂), 114.08, 129.11, 136.51, 157.24, 173.60 (2 C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 554 (0.6) [M⁺], 509 (7), 278 (18), 277 (100) [C₁₇H₂₅O₃⁺], 276 (9), 231 (14), 143 (43) [C₈H₁₅O₂⁺], 135 (13), 115 (6), 107 (10), 97 (11), 69 (7).

C₃₄H₅₀O₆ (554.8): Ber. C 73.61, H 9.09;
Gef. C 73.27, H 8.91.

23.2.5 *meso*-4-(4-[1-Ethyl-2-(4-methoxycarbonylbenzyloxyphenyl)-butyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäuremethylester (20b)

Der bei der Darstellung von **20a** erhaltene Niederschlag wird mit Aceton gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das analysenreine Produkt liegt in Form eines farblosen Pulvers vor.

Ausb. 0.108 g (25 %).

Schmp. 179 – 180 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.90.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3432$ cm⁻¹ (m), 3032 (w), 2958 (m), 2874 (m), 2078 (w), 1710 (s), 1611 (m), 1585 (m), 1513 (s), 1463 (m), 1435 (m), 1419 (m), 1381 (m), 1308 (m), 1283 (s), 1246

	(s), 1194 (m), 1177 (m), 1110 (s), 1044 (m), 1020 (m), 965 (w), 863 (w), 843 (m), 831 (m), 813 (w), 756 (m), 736 (w), 725 (m), 692 (w), 580 (m), 525 (w).
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ = 0.53 [t, J = 7.4 Hz, 6H, 2 CH_3], 1.24 – 1.41 [2 m, 4 H, 2 CH_2], 2.49 [m _c , 2 H, 2 CH], 3.92 [s, 6 H, 2 CH_3 , Ester], 5.12 [s, 4 H, 2 O- CH_2], 6.92, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 8 H, Ar-H, Hexestrol], 7.52, 8.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.4 Hz, 8 H, Ar-H].
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ = 12.20 (2 CH_3), 27.29 (2 CH_2), 52.09 (2 CH_3 , Ester), 53.50 (2 CH), 69.40 (2 O- CH_2), 114.50, 127.01, 129.26, 129.62, 129.84, 137.16, 142.52, 156.79, 166.85 (2 C=O).
MS (70 eV):	m/z (%) = 566 (0.3) [M^+], 297 (5), 284 (19), 283 (100) [$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_3^+$], 282 (9), 150 (6), 149 (62) [$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2^+$], 121 (4).
$\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{O}_6$ (566.7):	Ber, C 76.30, H 6.76; Gef. C 76.32, H 6.54.

23.3 Darstellung der Hexestrol-Carbonsäure-Derivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die jeweiligen monosubstituierten *meso*-Hexestrol-Derivate werden in 2N Natronlauge bei einer Ölbadtemperatur von 100 °C etwa 2 h erhitzt. Danach säuert man mit 2N Salzsäure solange an, bis sich ein farbloser Niederschlag bildet. Da dieser äußerst fein ist, wird die Reaktionsmischung nochmals 30 min erhitzt. Anschließend läßt sich der Niederschlag gut

absaugen. Man wäscht gut mit destilliertem Wasser nach. Nach der Umkristallisation aus Aceton/dest. Wasser und Trocknen im Feinvakuum erhält man das analysenreine Produkt.

23.3.1 *rac*-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-essigsäure (21)

0.075 g (0.210 mmol) **15a** werden in 15 ml 2N Natronlauge nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift hydrolysiert und gereinigt.

Ausb. 0.067 g (97 %; Lit.^[46] 98 %) farbloser Kristalle.

Schmp. 139 – 140 °C (Lit.^[46] 137 – 140 °C).

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.50.

R_f (Kieselgel, Methanol) = 0.72.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3402 cm⁻¹ (s), 3033 (m), 2963 (s), 2926 (s), 2873 (s), 1890 (w), 1738 (m), 1703 (s), 1611 (m), 1513 (s), 1441 (m), 1375 (m), 1340 (m), 1303 (m), 1220 (s), 1176 (s), 1110 (m), 1074 (m), 1014 (w), 894 (w), 846 (m), 805 (m), 748 (w), 733 (w), 722 (w), 660 (w), 574 (m), 512 (w).

¹H-NMR ([d₆]-Aceton): δ = 0.51 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.23 - 1.44 [2 m, 4 H, 2 CH₂], 2.51 – 2.55 [m, 2 H, 2 CH], 4.70 [s, O-CH₂], 6.81, 7.06 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H], 6.92, 7.17 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR ([d₆]-Aceton): δ = 11.58 (2 CH₃), 27.22 (CH₂), 27.25 (CH₂), 53.26 (CH), 53.38 (CH), 64.62 (O-CH₂), 114.28, 114.96, 129.07, 129.10, 135.10, 137.43, 155.54, 156.53, 169.38 (COOH).

MS (70 eV): m/z (%) = 328 (2) [M^+], 327 (10), 314 (10), 299 (19), 221 (10), 214 (8), 213 (50), 194 (12), 193 (91) [$M^+ - C_9H_{11}O$], 165 (13), 147 (9), 136 (10), 135 (100) [$C_9H_{11}O^+$], 134 (14), 119 (12), 115 (5), 107 (49), 91 (14), 77 (6), 41 (9).

C₂₀H₂₄O₄ (328.4): Ber. C 73.15, H 7.37;
Gef. C 72.80, H 7.24.

23.3.2 *rac*-4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-butansäure (22)

0.075 g (0.195 mmol) **17a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und gereinigt.

Ausb. 0.066 g (94 %) farbloses Pulver.

Schmp. 184 – 185 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.81.

R_f (Kieselgel, Methanol) = 0.65.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3409 cm⁻¹ (s), 2962 (s), 2930 (m), 2873 (m), 1707 (s), 1612 (m), 1513 (s), 1472 (m), 1445 (m), 1377 (m), 1298 (m), 1233 (s), 1174 (s), 1110 (w), 1056 (m), 949 (w), 834 (m), 806 (w), 733 (w), 714 (w), 575 (m), 519 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.53 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.25 – 1.40 [2 m, 4 H, 2 CH₂, Hexestrol], 2.13 [m_c, 2 H, CH₂], 2.46 [m_c, 2 H, 2 CH], 2.61 [t, J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂-COOH], 4.03 [t, J = 6.0 Hz, 2 H, O-CH₂], 6.78, 7.02 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H], 6.84, 7.05 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H].

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 12.21 (2 CH_3), 24.56 (CH_2), 27.32 (2 CH_2), 29.99 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$), 53.53 (CH), 53.55 (CH), 66.47 (O-CH_2), 114.14, 115.02, 129.21, 129.38, 136.79, 153.61, 156.98.

MS (70 eV): m/z (%) = 356 (0.5) [M^+], 221 (28) [$\text{M}^+ - \text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}$], 177 (8), 175 (6), 136 (6), 135 (68) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}^+$], 134 (8), 107 (26), 44 (6).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (356.5): Ber. C 74.13, H 7.92;
Gef. C 74.19, H 7.94.

23.3.3 *rac*-5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-pentansäure (23)

0.05 g (0.13 mmol) **18a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und aufgearbeitet.

Ausb. 47 mg (98 %) farblose Kristalle.

Schmp. 163 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.82.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3361 cm^{-1} (s), 3032 (m), 2956 (m), 2932 (m), 2873 (m), 1883 (w), 1715 (s), 1612 (m), 1513 (s), 1474 (m), 1462 (m), 1452 (m), 1406 (m), 1376 (w), 1298 (w), 1242 (s), 1178 (m), 1111 (w), 1059 (w), 1014 (w), 953 (w), 844 (m), 835 (m), 804 (w), 732 (w), 714 (w), 576 (m), 518 (w).

^1H -NMR ($[\text{d}_6]$ -Aceton): δ = 0.51 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH_3], 1.22 – 1.43 [2 m, 4 H, 2 CH_2 , Hexestrol], 1.82 [m_c , 4 H, 2 CH_2], 2.40 [t, J = 7.1 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$], 2.50 – 2.53 [m, 2 H, 2 CH], 4.01 [t, J = 6.0 Hz, 2 H, O-CH_2], 6.81, 7.06 [$\text{AA}'\text{BB}'$ -

Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.5 \text{ Hz}$, 4 H, Ar-H], 6.90, 7.14 [AA'BB'-
Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.8 \text{ Hz}$, 4 H, Ar-H].

^{13}C -NMR ([d₆]-Aceton): $\delta = 11.60$ (2 CH₃), 21.52 (CH₂), 27.23 (CH₂), 27.26 (CH₂), 28.66 (CH₂), 32.94 (CH₂-COOH), 53.33 (CH), 53.39 (CH), 67.20 (O-CH₂), 114.12, 114.98, 129.06, 135.19, 136.48, 157.50, 173.53 (COOH).

MS (70 eV): m/z (%) = 370 (2) [M⁺], 236 (14), 235 (75) [M⁺-C₉H₁₁O], 191 (17), 136 (11), 135 (100) [C₉H₁₁O⁺], 134 (18), 133 (10), 120 (8), 107 (41), 101 (5), 91 (7), 55 (4), 44 (8), 41 (5).

C₂₃H₃₀O₄ (370.5): Ber. C 74.57, H 8.16;
Gef. C 74.46, H 8.15.

23.3.4 *rac*-6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy)-hexansäure (24)

0.075 g (0.182 mmol) **19a** werden in 15 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und gereinigt.

Ausb. 0.066 g (96 %) farblose Kristalle.

Schmp. 139 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.67.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3402 \text{ cm}^{-1}$ (s), 3177 (s), 3031 (m), 2955 (s), 2926 (s), 2871 (s), 1692 (s), 1611 (m), 1582 (w), 1512 (s), 1462 (m), 1378 (m), 1296 (m), 1234 (s), 1175 (m), 1109 (m), 1074 (w), 1051 (w), 985 (w), 833 (m), 805 (m), 732 (w), 714 (w), 574 (m).

$^1\text{H-NMR}$ ([d_6]-Aceton): δ = 0.51 [t, J = 6.6 Hz, 6 H, 2 CH_3], 1.22 – 1.43 [2 m, 4 H, 2 CH_2 , Hexestrol], 1.50 – 1.58 [m, 2 H, CH_2], 1.65 – 1.73 [m, 2 H, CH_2], 1.77 – 1.84 [m, 2 H, CH_2], 2.34 [t, J = 7.5 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$], 2.50 – 2.53 [m, 2 H, 2 CH], 3.99 [t, J = 6.4 Hz, 2 H, O- CH_2], 6.80, 7.06 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H], 6.89, 7.14 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].

$^{13}\text{C-NMR}$ ([d_6]-Aceton): δ = 11.61 (2 CH_3), 24.58 (CH_2), 25.56 (CH_2), 27.25 (CH_2), 27.27 (CH_2), 29.00 (CH_2), 33.25 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$), 53.35 (CH), 53.40 (CH), 67.42 (O- CH_2), 114.14, 115.01, 129.07, 135.20, 136.44, 155.59, 157.57, 157.58, 173.62 (COOH).

MS (70 eV): m/z (%) = 384 (2), 250 (18), 249 (100) [M^+ - $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}$], 205 (14), 136 (7), 135 (65) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}^+$], 134 (14), 120 (5), 107 (39), 91 (5).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4$ (384.5): Ber. C 74.97, H 8.39;
Gef. C 74.69, H 8.31.

23.3.5 *rac*-4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-butyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäure (25)

0.04 g (0.10 mmol) **20a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und aufgearbeitet.

Ausb. 37 mg (93 %) farblose Kristalle.

Schmp. 208 – 209 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.70.

R_f (Kieselgel, Methanol) = 0.72.

IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3422 cm ⁻¹ (s), 3032 (m), 2962 (m), 2931 (m), 2872 (m), 1695 (s), 1612 (m), 1581 (w), 1512 (s), 1458 (m), 1421 (m), 1377 (m), 1294 (m), 1226 (s), 1175 (m), 1111 (w), 1018 (m), 834 (m), 805 (w), 758 (m), 576 (m), 515 (w).
¹H-NMR ([d₆]-Aceton):	δ = 0.51 [t, J = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH ₃], 1.23 – 1.44 [2 m, 4 H, 2 CH ₂], 2.51 – 2.55 [m, 2 H, 2 CH], 5.22 [s, 2 H, O-CH ₂], 6.81, 7.06 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H, Hexestrol], 7.01, 7.18 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H, Hexestrol], 7.64, 8.08 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H].
¹³C-NMR ([d₆]-Aceton):	δ = 11.61 (2 CH ₃), 27.23 (CH ₂), 27.27 (CH ₂), 53.30 (CH), 53.41 (CH), 69.02 (O-CH ₂), 114.54, 114.99, 127.20, 129.08, 129.20, 129.73, 129.94, 135.12, 137.19, 143.02, 155.58, 157.07, 166.47 (COOH).
MS (70 eV):	m/z (%) = 404 (0.7) [M ⁺], 270 (8), 269 (39) [M ⁺ -C ₉ H ₁₁ O], 136 (12), 135 (100) [C ₉ H ₁₁ O ⁺], 134 (14), 119 (4), 107 (32), 91 (7).
C₂₆H₂₈O₄ (404.5):	Ber. C 77.20, H 6.98; Gef. C 77.27, H 6.94.

24. Derivate von Bisphenol A

24.1 Darstellung der Bisphenol A-Carbonssäureester-Derivate

24.1.1 (4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-essigsäureethylester (26a)

0.171 g (0.750 mmol) Bisphenol A löst man in 20 ml Ethanol und gibt 0.220 ml (1.50 mmol) DBU hinzu. Der klaren Lösung werden dann 0.180 ml (1.50 mmol) Bromessigsäureethylester zugefügt. Nach 24 h Erhitzen unter Rückfluss destilliert man aus der mittlerweile hellbraunen Lösung das Ethanol ab, nimmt den öligen, dunkelbraunen Rückstand in einer Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1) auf und trennt ihn auf dem Chromatotron. Dabei enthält die zweite eluierte Bande das monosubstituierte Derivat **26a**. Anschließend zieht man das Laufmittel ab und erhält ein farbloses Öl, das nach Zugabe von n-Hexan in der Kälte büschelweise in feinen Nadeln auskristallisiert.

Ausb. 0.145 g (61 %).

Schmp. 87 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.71.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3442 cm⁻¹ (s), 3066 (w), 3036 (w), 2984 (m), 2960 (m), 2932 (m), 2872 (w), 1885 (w), 1733 (s), 1614 (m), 1592 (w), 1586 (w), 1512 (s), 1474 (w), 1458 (m), 1402 (w), 1382 (m), 1366 (w), 1356 (w), 1312 (m), 1266 (s), 1217 (s), 1189 (s), 1182 (s), 1114 (w), 1101 (w), 1078 (s), 1026 (w), 1017 (m), 869 (w), 831 (s), 808 (w), 751 (w), 738 (w), 728 (w), 642 (w), 584 (m), 567 (m), 556 (m), 526 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):	δ = 1.30 [t, J = 7.3 Hz, 3 H, CH_3 , Ester], 1.62 [s, 6 H, 2 CH_3], 4.27 [q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH_2 , Ester], 4.59 [s, 2 H, O- CH_2], 5.00 [s, 1 H, OH], 6.72, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H], 6.80, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 9.1 Hz, 4 H, Ar-H].
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):	δ = 14.14 (CH_3 , Ester), 31.02 (2 CH_3), 41.72, 61.37 (CH_2 , Ester), 65.55 (O- CH_2), 114.07, 114.72, 127.8, 127.89, 143.00, 144.27, 153.39, 155.66, 169.24 (C=O).
MS (70 eV):	m/z (%) = 315 (5) [$\text{M}^+ + 1$], 314 (23) [M^+], 300 (19), 299 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 213 (12), 135 (6), 119 (5).
$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (314.4):	Ber. C 72.59, H 7.05; Gef. C 72.89, H 7.17.

24.1.2 Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-propionsäureethylester (27a)

0.171 g (0.750 mmol) Bisphenol A werden in 20 ml Ethanol gelöst und anschließend mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU und 0.190 ml (1.50 mmol) 3-Brompropionsäureethylester versetzt. Nach 24 h Erhitzen unter Rückfluss zeigt das Dünnschichtchromatogramm keinerlei Umsetzung. Auch weitere 24 h Kochen ändern nichts an dieser Situation. Fünf Tage später wird die Reaktion schließlich abgebrochen, da die Dünnschichtchromatogramme, die täglich aufgenommen werden, keinerlei Änderung zeigen.

24.1.3 4-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-butansäureethylester (28a)

0.171 g (0.750 mmol) Bisphenol A werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU versetzt. Zu dieser Lösung gibt man anschließend 0.210 ml (1.50 mmol) 4-Brombutansäureethylester. Nach 24 h Erhitzen unter Rückfluss wird aus der immer noch klaren, farblosen Lösung das Ethanol abdestilliert und das verbleibende Produktgemisch

chromatographisch getrennt. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan/Ethanol (100:1). Die zweite Bande enthält das gewünschte monosubstituierte Produkt. Eine zweite Reinigung des erhaltenen farblosen Öls, mit reinem Dichlormethan als Laufmittel, führt zu farblosen, analysenreinen Kristallen.

Ausb. 0.178 g (69 %).

Schmp. 89 – 90 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.60.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3332 cm⁻¹ (s), 2997 (w), 2971 (m), 2960 (m), 2939 (m), 2869 (w), 1703 (s), 1655 (w), 1611 (m), 1592 (m), 1514 (s), 1474 (m), 1443 (s), 1393 (m), 1378 (s), 1362 (m), 1328 (s), 1299 (m), 1270 (m), 1250 (s), 1240 (s), 1219 (s), 1188 (s), 1179 (s), 1116 (m), 1098 (m), 1059 (m), 1024 (m), 966 (w), 947 (m), 918 (w), 858 (w), 834 (s), 812 (w), 748 (w), 730 (w), 668 (w), 654 (w), 611 (w), 579 (m), 564 (m), 552 (m), 500 (w), 456 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26 [t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH₃, Ester], 1.62 [s, 6 H, 2 CH₃], 2.09 [m_c, 2 H, CH₂], 2.51 [t, J = 7.4 Hz, 2 H, CH₂-COOEt], 3.98 [t, J = 6.1 Hz, 2 H, O-CH₂], 4.15 [q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂, Ester], 4.99 [s, 1 H, OH], 6.73, 7.08 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H], 6.78, 7.12 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.19 (CH₃, Ester), 24.70 (CH₂), 30.88 (CH₂-COOEt), 31.05 (2 CH₃), 41.66, 60.48 (CH₂, Ester), 66.64 (O-CH₂), 113.82, 114.68, 127.68, 127.89, 143.19, 143.21, 153.34, 156.62, 173.45 (C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 343 (4) [$M^{+}+1$], 342 (19) [M^{+}], 327 (9) [$M^{+}-CH_3$], 213 (11), 149 (10), 135 (15), 119 (6), 116 (7), 115 (100) [$C_6H_{11}O_2^{+}$], 113 (5), 87 (36).

$C_{21}H_{26}O_4$ (342.4): Ber. C 73.66, H 7.65;
Gef. C 73.51, H 7.65.

24.1.4 5-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (29a)

0.171 g (0.750 mmol) Bisphenol A werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU und anschließend mit 0.240 ml (1.50 mmol) 5-Brompentansäureethylester versetzt. Die klare Lösung wird 24 h unter Rückfluss erhitzt und nach dem Abziehen des Lösungsmittels der Rückstand auf dem Chromatotron aufgetrennt. Als Laufmittel dient eine Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1). Die zweite eluierte Bande enthält das monosubstituierte Bisphenol A-Derivat **29a**. Nachdem das Laufmittel abdestilliert ist, bleibt das Produkt als farbloses Öl zurück.

Ausb. 0.177 g (67 %).

R_f (Kieselgel, $CHCl_3$ /EtOH 7:1) = 0.80.

IR (Film/KBr): $\tilde{\nu}$ = 3408 cm^{-1} (m), 2971 (s), 2939 (s), 2871 (m), 1885 (w), 1735 (s), 1711 (s), 1612 (m), 1594 (w), 1581 (w), 1512 (s), 1475 (m), 1446 (m), 1375 (m), 1298 (s), 1248 (s), 1179 (s), 1110 (s), 1033 (s), 963 (w), 832 (s), 738 (w), 563 (m).

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.25 [t, J = 7.0 Hz, 3 H, CH_3 , Ester], 1.61 [s, 6 H, 2 CH_3], 1.80 [m_c, 4 H, 2 CH_2], 2.38 [m_c, 2 H, CH_2 -COOEt], 3.93 [m_c, 2 H, O- CH_2], 4.13 [q, J = 7.1 Hz, 2 H, CH_2 , Ester], 5.83 [s, 1 H, OH], 6.72, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H], 6.77, 7.11 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H].

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 14.24 (CH_3 , Ester), 21.72 (CH_2), 28.74 (CH_2), 31.10 (2 CH_3), 34.05 ($\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 41.67, 60.53 (CH_2 , Ester), 67.33 (O-CH_2), 113.85, 114.75, 127.72, 127.88, 143.00, 143.19, 153.62, 156.72, 173.96 (C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 357 (5) [M^++1], 356 (19) [M^+], 342 (4), 341 (20) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 213 (22), 135 (18), 130 (6), 129 (100) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2^+$], 101 (23), 83 (5), 55 (6).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_4$: Ber. 356.1980; Gef. 356.1981 (MS).

24.1.5 6-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (30a)

Analog dem für **29a** beschriebenen Versuch werden 0.171 g (0.750 mmol) Bisphenol A, 0.220 ml (1.50 mmol) DBU und 0.270 ml (1.50 mmol) 6-Bromhexansäureethylester in 20 ml Ethanol zur Reaktion gebracht. Bei der chromatographischen Aufarbeitung wird in diesem Fall allerdings reines Dichlormethan als Laufmittel verwendet. Man erhält das gewünschte Derivat als farbloses Öl.

Ausb. 0.182 g (65 %).

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 7:1) = 0.77.

IR (Film/KBr): $\tilde{\nu}$ = 3404 cm^{-1} (s), 3035 (w), 2966 (s), 2940 (s), 1886 (w), 1734 (s), 1708 (s), 1611 (s), 1594 (m), 1581 (w), 1512 (s), 1474 (m), 1445 (m), 1374 (s), 1299 (s), 1248 (s), 1179 (s), 1102 (m), 1031 (s), 1013 (m), 978 (w), 937 (w), 915 (w), 831 (s), 762 (w), 737 (w), 579 (m), 563 (m).

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.27 [t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH_3 , Ester], 1.51 [m_c , 2 H, CH_2], 1.64 [s, 6 H, 2 CH_3], 1.72 [m_c , 2 H, CH_2], 1.79 [m_c , 2 H, CH_2], 2.36 [t, J = 7.5 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-COOEt}$], 3.94 [t, J = 6.4 Hz, 2 H, O-CH_2], 4.16 [q, J = 7.2 Hz, 2 H, CH_2 ,

Ester], 6.35 [s, 1 H, OH], 6.76, 7.09 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.6$ Hz, 4 H, Ar-H], 6.80, 7.15 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.9$ Hz, 4 H, Ar-H].

^{13}C -NMR (CDCl_3): $\delta = 14.24$ (CH_3 , Ester), 24.74 (CH_2), 25.70 (CH_2), 29.00 (CH_2), 31.12 (2 CH_3), 34.35 ($\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 41.66, 60.53 (CH_2 , Ester), 67.62 (O-CH_2), 113.86, 114.78, 127.72, 127.85, 142.84, 143.17, 153.79, 156.78, 174.25 (C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 371 (8) [M^++1], 370 (34) [M^+], 356 (22), 355 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 325 (4), 214 (6), 213 (43), 143 (21) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^+$], 135 (16), 119 (10), 115 (5), 97 (8), 69 (9).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$: Ber. 370.2136; Gef. 370.2145 (MS).

24.1.6 4-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)methyl)-benzoesäuremethylester (31a)

0.171 g (0.750 mmol) Bisphenol A werden in 20 ml Aceton gelöst und nacheinander mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU und 0.344 g (1.50 mmol) α -Brom-4-tolylsäuremethylester versetzt. Die farblose Lösung wird anschließend ca. 24 h unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen der Lösung bildet sich ein farbloser Niederschlag, der abgesaugt wird. Von der restlichen Lösung zieht man das Lösungsmittel ab, nimmt den öligen Rückstand in einer Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1) auf und trennt das Ganze auf dem Chromatotron. Die zweite Bande, die eluiert wird, enthält das monosubstituierte Produkt. Nach dem Abdestillieren des Laufmittels erhält man eine farblose Substanz, die bei der Umkristallisation aus Dichlormethan/n-Hexan in farblosen Nadeln ausfällt.

Ausb. 0.173 g (61 %).

Schmp. 119 – 120 °C.

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 7:1) = 0.64.

IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3414 cm ⁻¹ (s), 2964 (m), 2930 (m), 1720 (m), 1689 (s), 1614 (m), 1512 (s), 1437 (m), 1366 (m), 1292 (s), 1250 (s), 1179 (s), 1115 (m), 1082 (w), 1043 (w), 1018 (m), 952 (w), 836 (m), 760 (m), 693 (w), 560 (m).
¹H-NMR (CDCl₃):	δ = 1.63 [s, 6 H, 2 CH ₃], 3.93 [s, 3 H, CH ₃ , Ester], 5.09 [s, 2 H, O-CH ₂], 6.74, 7.09 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.9 Hz, 4 H, Ar-H, Bisphenol A], 6.86, 7.15 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 9.0 Hz, 4 H, Ar-H, Bisphenol A], 7.50, 8.05 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 4 H, Ar-H].
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ = 31.03 (2 CH ₃), 41.70, 52.15 (CH ₃ , Ester), 69.36 (O-CH ₂), 114.19, 114.71, 126.98, 127.79, 127.89, 129.56, 129.86, 142.52, 143.09, 143.75, 153.39, 156.32, 166.98 (C=O).
MS (70 eV):	m/z (%) = 376 (2) [M ⁺], 361 (4) [M ⁺ - CH ₃], 229 (4), 228 (25), 214 (14), 213 (100), 150 (5), 149 (9) [C ₉ H ₉ O ₂ ⁺], 135 (4), 119 (31), 107 (4), 99 (7), 91 (12), 90 (5), 65 (4).
C₂₄H₂₄O₄ (376.5):	Ber. C 76.57, H 6.43; Gef. C 76.78, H 6.57.

24.2 Darstellung der Bisphenol A-Dicarbonsäurediester-Derivate

24.2.1 (4-[1-(4-Ethoxycarbonylmethoxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-essigsäure-ethylester (26b)

Bei der chromatographischen Trennung des Produktgemisches aus **26a** erhält man ebenfalls das disubstituierte Derivat **26b**. Es wird in der ersten Bande eluiert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bleibt ein farbloses Öl zurück, das nach Zugabe von n-Hexan in der Kälte zur Kristallisation gebracht werden kann.

Ausb. 0.076 g (25 %).

Schmp. 74 °C (Lit.^[48] 72 – 73 °C ; Lit.^[49] 73 – 74 °C).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.88.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 3066 (w), 3035 (w), 2966 (m), 2939 (m), 2872 (w), 1770 (s), 1758 (s), 1612 (m), 1586 (m), 1510 (s), 1477 (w), 1440 (s), 1414 (w), 1382 (m), 1362 (m), 1303 (m), 1274 (m), 1252 (s), 1236 (s), 1211 (s), 1184 (s), 1107 (m), 1094 (m), 1077 (s), 1017 (m), 941 (w), 851 (m), 831 (m), 818 (m), 763 (w), 738 (w), 726 (w), 648 (w), 604 (w), 590 (w), 572 (m), 558 (w), 528 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.29 [t, J = 7.1 Hz, 6 H, 2 CH₃, Ester], 1.62 [s, 6 H, 2 CH₃], 4.27 [q, J = 7.2 Hz, 4 H, 2 CH₂], 4.58 [s, 4 H, 2 O-CH₂], 6.80, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.9 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 14.15 (2 CH₃, Ester), 30.97 (2 CH₃), 41.77, 61.28 (2 CH₂, Ester), 65.54 (2 O-CH₂), 114.07, 114.69, 127.81, 127.84, 143.10, 144.05, 153.44, 155.73, 169.08 (2 C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 401 (4) [$M^{+}+1$], 400 (15) [M^{+}], 386 (18), 385 (100) [$M^{+}-CH_3$], 357 (3), 221 (3)

C₂₃H₂₈O₆: Ber. 400.1878; Gef. 400.1885 (MS).

C₂₃H₂₈O₆ (400.5): Ber. C 68.98, H 7.05;
Gef. C 69.33, H 7.24.

24.2.2 4-(4-[1-(4-(3-Ethoxycarbonylpropoxy)-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-butansäureethylester (28b)

Neben dem monosubstituierten Produkt **28a** erhält man bei der oben beschriebenen chromatographischen Trennung auch das disubstituierte Derivat **28b**^[50]. Es handelt sich hierbei um ein leicht gelbliches Öl, aus welchem bei Zugabe von n-Hexan in der Kälte Kristalle ausfallen, die bei Raumtemperatur allerdings wieder schmelzen. Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.

Ausb. 0.073 g (21 %).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.88.

IR (Film/KBr): $\tilde{\nu}$ = 3449 cm⁻¹ (w), 3038 (w), 2969 (s), 2873 (m), 1886 (w), 1733 (s), 1609 (m), 1581 (m), 1511 (s), 1475 (m), 1446 (m), 1417 (m), 1375 (m), 1349 (m), 1299 (m), 1250 (s), 1181 (s), 1098 (m), 1044 (m), 956 (m), 830 (s), 754 (w), 638 (w), 573 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.26 [t, J = 7.2 Hz, 6 H, 2 CH₃, Ester], 1.64 [s, 6 H, 2 CH₃], 2.10 [m_c, 4 H, 2 CH₂], 2.51 [t, J = 7.3 Hz, 4 H, 2 CH₂-COOEt], 3.98 [t, J = 6.1 Hz, 4 H, 2 O-CH₂], 4.15 [q, J = 7.1 Hz, 4 H, 2 CH₂, Ester], 6.79, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 8 H, Ar-H].

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 14.24 (2 CH_3 , Ester), 24.74 (2 CH_2), 30.86 (2 CH_3), 31.07 (2 $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 41.67, 60.38 (2 CH_2 , Ester), 66.65 (2 O-CH_2), 113.84, 127.70, 143.19, 156.67, 173.22 (2 C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 457 (6) [M^++1], 456 (19) [M^+], 441 (20) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 365 (8), 116 (6), 115 (100) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2^+$], 87 (38).

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6$: Ber. 456.2502; Gef. 456.2505 (MS).

24.2.3 5-(4-[1-(4-(4-Ethoxycarbonylbutoxy)-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-pentansäureethylester (**29b**)

Bei der für **29a** beschriebenen chromatographischen Trennung des Reaktionsgemisches erhält man zunächst in der ersten Fraktion das disubstituierte Bisphenol A-Derivat **29b**. Da die beiden Produkte extrem nahe beieinander laufen, wird diese Fraktion zur nochmaligen Trennung ein zweites Mal auf das Chromatotron aufgetragen. Als Laufmittel dient dieses Mal reines Dichlormethan. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels bleibt eine farblose, ölige Flüssigkeit zurück.

Ausb. 0.087 g (24 %).

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 7:1) = 0.89.

IR (Film/KBr): $\tilde{\nu}$ = 3438 cm^{-1} (m), 3058 (w), 2948 (m), 2873 (m), 1730 (s), 1609 (m), 1581 (w), 1512 (s), 1476 (m), 1460 (m), 1420 (w), 1398 (m), 1384 (m), 1365 (m), 1332 (m), 1300 (m), 1254 (s), 1184 (s), 1099 (m), 1054 (m), 1012 (m), 832 (s), 765 (w), 739 (m), 588 (w), 574 (m), 544 (w).

^1H -NMR (CDCl_3): δ = 1.25 [t, J = 7.2 Hz, 6 H, 2 CH_3 , Ester], 1.63 [s, 6 H, 2 CH_3], 1.81 [m_c , 8 H, 4 CH_2], 2.37 [m_c , 4 H, 2 CH_2 -

	COOEt], 3.94 [m, 4 H, 2 O-CH ₂], 4.13 [q, $J = 7.1$ Hz, 4 H, 2 CH ₂ , Ester], 6.78, 7.12 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.8$ Hz, 8 H, Ar-H].
¹³ C-NMR (CDCl ₃):	$\delta = 14.26$ (2 CH ₃ , Ester), 21.71 (2 CH ₂), 28.75 (2 CH ₂), 31.07 (2 CH ₃), 33.97 (2 CH ₂ -COOEt), 41.65, 60.26 (2 CH ₂ , Ester), 67.25 (2 O-CH ₂), 113.78, 127.67, 143.07, 156.76, 173.42 (2 C=O).
MS (70 eV):	m/z (%) = 485 (5) [M ⁺ +1], 484 (17) [M ⁺], 470 (9), 469 (32) [M ⁺ - CH ₃], 393 (4), 213 (4), 135 (4), 130 (6), 129 (100) [C ₇ H ₁₃ O ₂ ⁺], 101 (24), 83 (7), 55 (8).
C ₂₉ H ₄₀ O ₆ :	Ber. 483.2736; Gef. 483.2734 (MS: [M-H] ⁺).

24.2.4 6-(4-[1-(4-(5-Ethoxycarbonylpentoxy)-phenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-hexansäureethylester (30b)

Neben dem monosubstituierten Produkt **30a** erhält man auch das disubstituierte Bisphenol A-Derivat **30b** und zwar in der ersten Fraktion. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels liegt es als farblose, ölige Flüssigkeit vor.

Ausb. 0.097 g (25 %).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.88.

IR (Film/KBr): $\tilde{\nu} = 3451$ cm⁻¹ (w), 3037 (m), 2941 (s), 2870 (s), 1732 (s), 1609 (m), 1581 (m), 1511 (s), 1473 (m), 1417 (m), 1374 (m), 1349 (m), 1299 (m), 1249 (s), 1182 (s), 1106 (m), 1072 (m), 1033 (s), 978 (w), 830 (m), 737 (w), 638 (w), 574 (w), 556 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.26 [t, J = 7.1 Hz, 6 H, 2 CH_3 , Ester], 1.50 [m_c , 4 H, 2 CH_2], 1.63 [s, 6 H, 2 CH_3], 1.70 [m_c , 4 H, 2 CH_2], 1.79 [m_c , 4 H, 2 CH_2], 2.33 [t, J = 7.5 Hz, 4 H, 2 $\text{CH}_2\text{-COOEt}$], 3.93 [t, J = 6.4 Hz, 4 H, 2 O- CH_2], 4.13 [q, J = 7.1 Hz, 4 H, 2 CH_2 , Ester], 6.78, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, J_eff = 8.9 Hz, 8 H, Ar-H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 14.26 (2 CH_3 , Ester), 24.74 (2 CH_2), 25.71 (2 CH_2), 29.03 (2 CH_2), 31.08 (2 CH_3), 34.27 (2 $\text{CH}_2\text{-COOEt}$), 41.65, 60.20 (2 CH_2 , Ester), 67.53 (2 O- CH_2), 113.80, 127.67, 143.03, 156.85, 173.60 (2 C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 513 (8) [$\text{M}^+ + 1$], 512 (23) [M^+], 499 (6), 498 (30), 497 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 467 (4), 355 (4), 213 (9), 143 (16) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2^+$], 135 (6), 115 (4), 97 (8), 69 (10).

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_6$: Ber. 512.3126; Gef. 512.3131 (MS).

24.2.5 4-(4-[1-(4-Methoxycarbonylbenzyloxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)methylbenzoesäuremethylester (**31b**)

Der bei der Aufarbeitung von **31a** erhaltene Niederschlag wird mit Ethanol nachgewaschen und aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert. Man erhält **31b** als analysenreine, farblose Nadeln. Eine wesentlich geringere Ausbeute an disubstituiertem Produkt kann außerdem bei der für **31a** beschriebenen chromatographischen Aufarbeitung des Produktgemisches gewonnen werden. Es ist in der ersten isolierten Fraktion zu finden. Auch hier erhält man nach Abziehen des Lösungsmittels und Umkristallisation aus Dichlormethan/n-Hexan farblose, nadelförmige Kristalle.

Ausb. 0.105 g (27 %).

Schmp. 125 – 127 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.78.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3433 cm⁻¹ (m), 2968 (m), 1718 (s), 1609 (m), 1582 (w), 1510 (s), 1448 (m), 1434 (m), 1416 (m), 1384 (w), 1365 (w), 1280 (s), 1249 (s), 1182 (m), 1107 (m), 1044 (m), 1020 (m), 966 (w), 829 (m), 755 (m), 692 (w), 575 (w), 474 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.63 [s, 6 H, 2 CH₃], 3.92 [s, 6 H, 2 CH₃, Ester], 5.09 [s, 4 H, 2 O-CH₂], 6.86, 7.15 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 9.0 Hz, 8 H, Ar-H, Bisphenol A], 7.49, 8.05 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.5 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 31.00 (2 CH₃), 41.73, 52.09 (2 CH₃, Ester), 69.34 (2 O-CH₂), 114.19, 126.95, 127.79, 129.63, 129.84, 142.45, 143.61, 156.36, 166.82 (2 C=O).

MS (70 eV): m/z (%) = 525 (17) [M⁺+1], 524 (49) [M⁺], 523 (6), 511 (7), 510 (32), 509 (93) [M⁺- CH₃], 477 (6), 361 (5), 150 (10), 149 (100) [C₉H₉O₂⁺], 121 (11), 118 (8), 90 (5).

C₃₃H₃₂O₆ (524.6):
Ber. C 75.55, H 6.15;
Gef. C 75.76, H 5.96.

24.3 Darstellung der Bisphenol A-Carbonsäure-Derivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die jeweiligen monosubstituierten Bisphenol A-Derivate werden in 2N Natronlauge bei einer Ölbadtemperatur von 100 °C etwa 2 h erhitzt. Danach säuert man mit konzentrierter Salzsäure solange an, bis sich ein farbloser Niederschlag bildet. Da dieser äußerst fein ist, wird die Reaktionsmischung nochmals 30 min erhitzt. Anschließend läßt sich der Niederschlag gut absaugen. Man wäscht gut mit destilliertem Wasser nach. Nach der Umkristallisation aus Aceton/dest.Wasser und Trocknen im Feinvakuum erhält man die analysenreine Substanz.

24.3.1 (4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-essigsäure (32)

0.05 g (0.16 mmol) **26a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und aufgearbeitet.

Ausb. 31 mg (68%) farbloses Pulver.

Schmp. 161 – 162 °C (Lit.^[47] 157 °C).

R_f (Kieselgel,Aceton) = 0.56.

R_f (Kieselgel,Methanol) = 0.51.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3414 cm⁻¹ (s), 3040 (m), 2968 (m), 2931 (m), 1736 (s), 1611 (m), 1512 (s), 1438 (m), 1384 (w), 1364 (w), 1299 (m), 1234 (s), 1180 (s), 1104 (w), 1076 (m), 1015 (w), 924 (w), 832 (s), 766 (w), 679 (w), 632 (m), 562 (m).

¹H-NMR ([d₆]-Aceton): δ = 1.61 [s, 6 H, 2 CH₃], 4.67 [s, 2 H, O-CH₂], 6.73, 7.06 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.9 Hz, 4 H, Ar-H], 6.84, 7.16 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 9.1 Hz, 4 H, Ar-H].

^{13}C -NMR ([d₆]-Aceton): δ = 30.50 (2 CH₃), 41.27, 64.52 (O-CH₂), 113.83, 114.58, 127.54, 127.56, 141.59, 143.94, 155.10, 155.99, 169.37 (COOH).

MS (70 eV): m/z (%) = 287 (3) [M⁺+1], 286 (17) [M⁺], 272 (19), 271(100) [M⁺-CH₃], 213 (3), 135 (3), 119 (4).

C₁₇H₁₈O₄ (286.3): Ber, C 71.31, H 6.34;
Gef. C 71.55, H 6.10.

24.3.2 4-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-butansäure (33)

0.075 g (0.219 mmol) **28a** werden in 15 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und aufgearbeitet.

Ausb. 0.054 g (78%) farbloses Pulver.

Schmp. 143 – 144 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.73.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3299 cm⁻¹ (s), 3047 (m), 2958 (m), 2870 (m), 1966 (w), 1889 (w), 1707 (s), 1612 (m), 1596 (m), 1513 (s), 1470 (m), 1443 (m), 1412 (m), 1386 (m), 1366 (m), 1302 (m), 1249 (s), 1226 (s), 1184 (s), 1108 (w), 1088 (m), 1056 (m), 1014 (w), 946 (w), 891 (w), 838 (m), 828 (s), 802 (m), 750 (w), 736 (w), 661 (w), 622 (m), 579 (m), 562 (m), 547 (m), 458 (w).

^1H -NMR (CDCl₃): δ = 1.62 [s, 6 H, 2 CH₃], 2.10 [m_c, 2 H, CH₂], 2.58 [t, J = 7.3 Hz, 2 H, CH₂-COOH], 3.99 [t, J = 6.1 Hz, 2 H, O-CH₂], 6.72, 7.08 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H], 6.78, 7.12 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.9 Hz, 4 H, Ar-H].

^{13}C - NMR (CDCl_3): δ = 24.48 (CH_2), 30.15 ($\text{CH}_2\text{-COOH}$), 31.07 (2 CH_3), 41.70, 66.44 (O-CH_2), 113.83, 114.70, 127.73, 127.93, 143.29, 143.34, 153.25, 156.57.

MS (70 eV): m/z (%) = 315 (5) [$\text{M}^+ + 1$], 314 (23) [M^+], 300 (8), 299 (48) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 271 (8), 214 (12), 213 (100), 135 (5), 119 (8).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (324.4): Ber. C 72.59, H 7.05;
Gef. C 72.61, H 6.93.

24.3.3 5-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-pentansäure (34)

0.05 g (0.14 mmol) **29a** werden in 10 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und gereinigt.

Ausb. 42 mg (91%) farbloses Pulver.

Schmp. 108 – 109 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.74.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3306 cm^{-1} (s), 2971 (s), 2897 (m), 2871 (m), 1715 (s), 1611 (m), 1581 (w), 1512 (s), 1475 (m), 1462 (m), 1446 (m), 1394 (m), 1360 (m), 1301 (m), 1237 (s), 1173 (s), 1105 (w), 1083 (w), 1054 (m), 1020 (m), 844 (m), 827 (s), 767 (w), 728 (w), 642 (w), 578 (m), 564 (m), 550 (w), 449 (w).

^1H -NMR ($[\text{d}_6]$ -Aceton): δ = 1.60 [s, 6 H, 2 CH_3], 1.75 – 1.83 [m, 4 H, 2 CH_2], 2.38 [t, J = 7.2 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-COOH}$], 3.98 [t, J = 6.0 Hz, 2 H, O-CH_2], 6.73, 7.05 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H], 6.83, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H].

^{13}C -NMR ([d₆]-Aceton): δ = 21.50 (CH₂), 28.62 (CH₂), 30.56 (2 CH₃), 32.94 (CH₂-COOH), 41.24, 67.20 (O-CH₂), 113.72, 114.57, 127.52, 127.55, 141.76, 143.06, 155.08, 156.97, 173.59 (COOH).

MS (70 eV): m/z (%) = 329 (4) [M⁺+1], 328 (19) [M⁺], 314 (8), 313 (43) [M⁺-CH₃], 214 (12), 213 (100), 212 (5), 197 (4), 135 (7), 119 (11), 107 (4), 91 (5), 55 (5).

C₂₀H₂₄O₄ (328.4): Ber. C 73.15, H 7.36;
Gef. C 72.86, H 7.17.

24.3.4 6-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-hexansäure (35)

0.065 g (0.175 mmol) **30a** werden in 15 ml 2N Natronlauge hydrolysiert und aufgearbeitet.

Ausb. 0.053 g (88%) farbloses Pulver.

Schmp. 124 – 125 °C.

R_f(Kieselgel, Aceton) = 0.76.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3306 cm⁻¹ (s), 2962 (m), 2872 (m), 1886 (w), 1703 (s), 1610 (m), 1597 (m), 1582 (m), 1512 (s), 1476 (m), 1466 (m), 1438 (m), 1400 (m), 1384 (m), 1366 (m), 1301 (m), 1249 (s), 1234 (s), 1218 (s), 1183 (s), 1159 (m), 1106 (m), 1086 (w), 1048 (m), 1014 (m), 957 (w), 922 (w), 897 (w), 833 (s), 762 (w), 736 (w), 662 (w), 579 (m), 562 (m).

^1H -NMR ([d₆]-Aceton): δ = 1.50 – 1.56 [m, 2 H, CH₂], 1.60 [s, 6 H, 2 CH₃], 1.63 – 1.69 [m, 2 H, CH₂], 1.71 – 1.81 [m, 2 H, CH₂], 2.33 [t, J = 7.4 Hz, CH₂-COOH], 3.96 [t, J = 6.5 Hz, O-CH₂], 6.72,

7.05 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.8$ Hz, 4 H, Ar-H], 6.81, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.8$ Hz, 4 H, Ar-H].

^{13}C -NMR ([d₆]-Aceton): δ = 24.54 (CH₂), 25.52 (CH₂), 28.73 (CH₂), 30.56 (2 CH₃), 33.24 (CH₂-COOH), 41.24, 67.38 (O-CH₂), 113.72, 114.56, 127.51, 127.54, 141.77, 143.01, 155.07, 157.02, 173.62 (COOH).

MS (70 eV): m/z (%) = 343 (5) [$\text{M}^+ + 1$], 342 (24) [M^+], 328 (18), 327 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 214 (8), 213 (68), 212 (6), 197 (4), 135 (8), 119 (12), 107 (4), 91 (5), 69 (4).

C₂₁H₂₆O₄: Ber. 342.1824; Gef. 342.1836 (MS).

C₂₁H₂₆O₄ (342.4): Ber. C 73.66, H 7.65;
Gef. C 73.30, H 7.60.

24.3.5 4-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy-methyl)-benzoesäure (36)

0.07 g (0.19 mmol) **31a** werden in 15 ml 2N Natronlauge gemäß der allgemeinen Arbeitsvorschrift hydrolysiert und gereinigt.

Ausb. 58 mg (87%) farbloses Pulver.

Schmp. > 250 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.81.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3390 (s), 3035 (m), 2968 (s), 2869 (m), 2669 (m), 2545 (m), 1888 (w), 1686 (s), 1613 (m), 1580 (m), 1510 (s), 1426 (m), 1382 (m), 1317 (m), 1293 (s), 1231 (s), 1178 (s), 1126 (w), 1116 (w), 1084 (w), 1018 (m), 952

(w), 882 (w), 829 (s), 787 (w), 758 (m), 698 (w), 634 (w), 564 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.63 [s, 6 H, 2 CH_3], 5.11 [s, 2 H, O- CH_2], 6.73, 7.08 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 9.0 Hz, 4 H, Ar-H, Bisphenol A], 6.86, 7.15 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.9 Hz, 4 H, Ar-H, Bisphenol A], 7.53, 8.09 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.4 Hz, 4 H, Ar-H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 30.92 (2 CH_3), 69.33 (O- CH_2), 114.20, 114.73, 127.05, 127.83, 127.92, 130.44, 143.80.

MS (70 eV): m/z (%) = 363 (9) [$\text{M}^+ + 1$], 362 (37) [M^+], 348 (23), 347 (100) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 213 (16), 212 (7), 197 (4), 136 (7), 135 (56) [$\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2^+$], 133 (4), 119 (12), 107 (13), 91 (6), 77 (5).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$: Ber. 362.1512; Gef. 362.1529 (MS).

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (362.4): Ber. C 76.22, H 6.12;
Gef. C 76.49, H 6.41.

24.3.6 Versuch der Darstellung von 3-(4-[1-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-ethyl]-phenoxy)-propionsäure (37)^[47]

0.457 g (2.00 mmol) Bisphenol A werden in 2 ml dest. Wasser auf 50 °C erhitzt. Dazu gibt man eine Lösung von 0.480 g (12.0 mmol) Natriumhydroxid in 2 ml Wasser. Danach fügt man 1.25 g (8.17 mmol) 3-Brompropionsäure zu. Die entstandene Lösung wird 2 h bei einer Ölbadtemperatur von 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Lösung säuert man mit 2N Salzsäure an und es bilden sich bräunliche Klumpen. Dieses Produkt wird in gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und mit 2N Salzsäure wieder gefällt. Man erhält eine leicht bräunlich gefärbte Substanz. Umkristallisation aus Methanol/dest. Wasser ergibt einen nahezu farblosen Feststoff, allerdings in äußerst geringer Ausbeute.

Ausb.	0.018 g (3 %).
Schmp.	156 – 158 °C (Lit. ^[47] 159 °C).
R_f (Kieselgel,Aceton):	= 0.72.
R_f (Kieselgel,Methanol):	= 0.68.
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3369 (s), 3030 (m), 2966 (s), 2871 (m), 1884 (w), 1724 (m), 1612 (s), 1599 (m), 1511 (s), 1464 (m), 1447 (m), 1436 (m), 1384 (m), 1364 (m), 1296 (m), 1239 (s), 1178 (s), 1150 (w), 1113 (w), 1102 (w), 1084 (m), 1046 (w), 1014 (m), 917 (w), 830 (s), 759 (m), 735 (w), 722 (w), 564 (m), 553 (s), 533 (w), 420 (w).
MS (70 eV):	m/z (%) = 300 (1) [M^+], 285 (4) [$M^+ - CH_3$], 229 (4), 228 (24), 214 (15), 213 (100), 135 (4), 119 (12), 99 (3), 91 (5).
$C_{18}H_{20}O_4$:	Ber. 300.1356; Gef. 300.1347 (MS).

25. Aminoalkyl-Derivate von *trans*-Diethylstilbestrol

25.1 Versuch der Darstellung durch Umsetzung von DES mit Aminoalkylbromiden

25.1.1 Umsetzung von DES mit 2-Aminoethylbromid-hydrobromid

0.200 g (0.750 mmol) DES werden in 20 ml Ethanol gelöst und mit 0.220 ml (1.50 mmol) DBU versetzt. Nachdem sich ein farbloser Niederschlag gebildet hat, gibt man 0.307 g (1.50 mmol) 2-Aminoethylbromid-hydrobromid zu. Der Niederschlag löst sich daraufhin vollständig auf. Man erhitzt die Lösung anschließend bei einer Badtemperatur von 100 °C. Das nach 10 h aufgenommene Dünnschichtchromatogramm zeigt keinerlei Veränderung der Ausgangssituation. Schließlich wird nach einer Woche, in der täglich mit Hilfe von Dünnschichtchromatogrammen der Verlauf der Reaktion überprüft wird, der Versuch ohne Erfolg abgeschlossen.

25.1.2 Umsetzung von DES mit 3-Aminopropylbromid-hydrobromid

Zu 0.200 g (0.750 mmol) DES in 20 ml Ethanol gibt man nacheinander 0.220 ml (1.50 mmol) DBU und 0.328 g (1.50 mmol) 3-Aminopropylbromid-hydrobromid. Der Niederschlag, der sich nach der Zugabe der Base spontan gebildet hat, löst sich dabei wieder vollkommen auf. Die Lösung wird dann unter Rückfluss erhitzt. Nach etwa 10 h wird das erste Dünnschichtchromatogramm aufgenommen. Es zeigt, dass bislang keinerlei Reaktion stattgefunden hat. Man läßt die Lösung weiterkochen und nimmt in regelmäßigen Abständen immer wieder Dünnschichtchromatogramme auf. Nachdem keinerlei Veränderung zu erkennen ist, wird der Versuch nach fünf Tagen abgebrochen.

25.2 Darstellung der DES-Carbonsäurenitril-Derivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die entsprechende Menge an DES wird in Ethanol gelöst und mit DBU versetzt. Nachdem sich ein farbloser Niederschlag gebildet hat, gibt man das Bromcarbonsäurenitril zu. Die Suspension wird anschließend bei einer Ölbadtemperatur von 80 °C erhitzt. Nach etwa 30 min beginnt sich der Niederschlag aufzulösen. Die klare Lösung läßt man etwa 15 h weiterreagieren. Danach zieht man den Alkohol ab, nimmt den öligen Rückstand in einer Mischung aus Dichlormethan/Ethanol (100:1) auf und trägt ihn zur Trennung auf das Chromatotron auf. Die zweite Bande enthält das monofunktionalisierte DES-Derivat. Da jedoch mono- und disubstituiertes Derivat äußerst nahe beieinander laufen, ist eine weitere chromatographische Reinigung, dieses Mal mit Dichlormethan als Laufmittel, notwendig. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und das verbliebene Produkt mit n-Hexan versetzt. In der Kälte bilden sich farblose Kristalle, die zur nochmaligen Reinigung aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert werden.

25.2.1 (4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-essigsäurenitril (38a)

0.20 g (0.75 mmol) DES in 20 ml Ethanol werden nacheinander mit 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.10 ml (1.5 mmol) Bromacetonitril versetzt und, wie oben beschrieben, miteinander zur Reaktion gebracht. Nach Umkristallisation aus n-Hexan erhält man das gewünschte Produkt in Form farbloser Kristalle.

Ausb. 0.16 g (69 %).

Schmp. 74 – 75 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.63.

IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3420 cm ⁻¹ (m), 3036 (w), 2961 (m), 2930 (m), 2869 (m), 1659 (w), 1608 (s), 1510 (s), 1462 (m), 1440 (m), 1371 (m), 1280 (m), 1230 (s), 1179 (m), 1107 (m), 1077 (w), 1052 (m), 1014 (w), 953 (w), 852 (m), 831 (s), 807 (m), 734 (w), 588 (w), 557 (w), 524 (w), 511 (w).
¹H-NMR (CDCl₃):	<p>Signale des (<i>E</i>)-Isomeren:</p> <p>δ = 0.76 [dt, ³<i>J</i> = 7.5 Hz, ⁴<i>J</i> = 1.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 2.07 – 2.16 [m, 4 H, 2 CH₂], 4.68 [s, 1 H, OH], 4.79 [s, 2 H, O-CH₂], 6.83, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, <i>J</i>_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H], 6.99, 7.18 [AA'BB'-Spektrum, <i>J</i>_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].</p> <p>Signale des (<i>Z</i>)-Isomeren:</p> <p>δ = 0.95 [dt, ³<i>J</i> = 7.5 Hz, ⁴<i>J</i> = 2.6 Hz, 6 H, 2 CH₃], 2.51 [q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 4 H, 2 CH₂], 4.53 [s, 1 H, OH], 4.67 [s, 2 H, O-CH₂], 6.54, 6.79 [AA'BB'-Spektrum, <i>J</i>_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H], 6.69, 6.91 [AA'BB'-Spektrum, <i>J</i>_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H].</p>
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ = 13.30 (2 CH ₃), 28.50 (CH ₂), 28.56 (CH ₂), 53.77 (O-CH ₂), 114.06, 114.45, 114.62, 114.90, 129.85, 130.13, 130.92, 131.15, 134.91, 138.26, 139.17, 153.94.
MS (70 eV):	<i>m/z</i> (%) = 308 (21) [M ⁺ +1], 307 (100) [M ⁺], 292 (5), 279 (4), 278 (22) [M ⁺ - C ₂ H ₅], 267 (15) [M ⁺ - C ₂ H ₂ N], 239 (7), 238 (6), 223 (6), 211 (4), 145 (5), 107 (49).
C₂₀H₂₁NO₂ (307.4):	<p>Ber. C 78.15, H 6.89, N 4.55; Gef. C 78.06, H 7.10, N 4.47.</p>

25.2.2 (4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-essigsäurenitril (39a)

0.20 g (0.75 mmol) DES in 20 ml Ethanol werden mit 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.12 ml (1.5 mmol) 3-Brompropionsäurenitril bei einer Ölbadtemperatur von 80 °C erhitzt. Nach 15 h zeigt das Dünnschichtchromatogramm keinerlei Veränderungen auf. Daraufhin läßt man die Reaktion weiterlaufen und kontrolliert in regelmässigen Abständen, ob neue Produkte entstanden sind. Nachdem sieben Tage später noch immer keine Reaktion zu erkennen ist, wird der Versuch abgebrochen.

25.2.3 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-butansäurenitril (40a)

Zu 0.20 g (0.75 mmol) DES in 20ml Ethanol gibt man 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.15 ml (1.5 mmol) 4-Brombutansäurenitril. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung erhält man die analysenreine Substanz im Form von farblosen, glänzenden Blättchen.

Ausb. 0.17 g (67 %).

Schmp. 131 – 132 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.62.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3393 cm⁻¹ (s), 3035 (w), 2972 (m), 2931 (m), 2870 (m), 2258 (w), 1609 (s), 1511 (s), 1461(w), 1427 (w), 1371 (w), 1339 (w), 1286 (m), 1269 (m), 1244 (s), 1200 (m), 1179 (m), 1105 (w), 1066 (w), 1037 (m), 1012 (w), 938 (w), 852 (m), 830 (m), 748 (w), 719 (w), 681 (w), 557 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): Signale des (*E*)-Isomeren:
 δ = 0.76 [dt, ³*J* = 7.5 Hz, ⁴*J* = 0.8 Hz, 6 H, 2 CH₃], 2.04 – 2.19 [m, 6 H, 2 CH₂, DES; CH₂], 2.62 [t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, CH₂-CN], 4.10 [t, *J* = 5.7 Hz, 2H, O-CH₂], 4.71 [s, 1 H, OH], 6.83, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.6 Hz, 4 H,

Ar-H], 6.89, 7.12 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-H].

Signale des (Z)-Isomeren:

$\delta = 0.95$ [dt, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.2$ Hz, 6 H, 2 CH_3], 2.04 – 2.19 [m, 2 H, CH_2], 2.51 [q, $J = 7.5$ Hz, 4 H, 2 CH_2 , DES], 2.55 [t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CN}$], 3.79 [t, $J = 5.7$ Hz, 2 H, O- CH_2], 4.56 [s, 1 H, OH], 6.55, 6.80 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-H], 6.60, 6.85 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.9$ Hz, 4 H, Ar-H].

^{13}C -NMR (CDCl_3):

$\delta = 13.34$ (2 CH_3), 14.25 (CH_2), 25.61 (CH_2), 28.54 (CH_2), 28.56 (CH_2), 65.23 (O- CH_2), 113.48, 113.98, 114.39, 114.86, 129.82, 129.88, 130.88, 130.94, 135.13, 138.65, 138.78, 153.89, 156.76.

MS (70 eV):

m/z (%) = 336 (22) [$\text{M}^+ + 1$], 335 (100) [M^+], 320 (7), 306 (15) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 238 (4), 223 (5), 212 (19), 159 (6), 145 (14), 107 (9).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (335.4):

Ber. C 78.77, H 7.51, N 4.18;
Gef. C 78.77, H 7.59, N 4.08.

25.2.4 5-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1E-butenyl]-phenoxy)-pentansäurenitril (41a)

Man läßt 0.20 g (0.75 mmol) DES in 20 ml Ethanol mit 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.18 ml (1.5 mmol) 5-Brompentansäurenitril reagieren und arbeitet es in der üblichen Weise auf. Die analysenreine Substanz kristallisiert in farblosen Nadeln.

Ausb.

0.17 g (65 %).

Schmp.

151 – 152 °C.

R_f (Kieselgel, $\text{CHCl}_3/\text{EtOH}$ 7:1) = 0.57.

IR (KBr):

$\tilde{\nu}$ = 3360 cm^{-1} (s), 3036 (m), 2959 (m), 2928 (m), 2869 (m), 2262 (m), 1608 (s), 1510 (s), 1471 (m), 1458 (m), 1430 (m), 1395 (w), 1370 (m), 1286 (m), 1264 (m), 1241 (s), 1174 (m), 1108 (w), 1089 (w), 1063 (m), 1012 (w), 990 (w), 966 (w), 836 (m), 828 (m), 816 (m), 748 (w), 718 (w), 679 (m), 558 (m), 533 (w), 512 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

Signale des (*E*)-Isomeren:

δ = 0.76 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH_3], 1.91 – 1.97 [m, 4 H, 2 CH_2], 2.12 [m_c, 4 H, 2 CH_2 , DES], 2.47 [t, J = 7.0 Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CN}$], 4.03 [t, J = 5.6 Hz, 2 H, O- CH_2], 4.75 [s, 1 H, OH], 6.83, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H], 6.88, 7.11 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H].

Signale des (*Z*)-Isomeren:

δ = 0.95 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH_3], 1.85 [m_c, 4 H, 2 CH_2], 2.42 [m_c, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CN}$], 2.51 [q, J = 7.6 Hz, 4 H, 2 CH_2 , DES], 3.92 [m_c, 2 H, O- CH_2], 4.68 [s, 1 H, OH], 6.54, 6.79 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H], 6.59, 6.83 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 4 H, Ar-H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3):

δ = 13.36 (2 CH_3), 17.05 (CH_2), 22.47, 22.56 (CH_2), 27.28 (CH_2), 28.19, 28.30, 28.57 (2 CH_2), 66.42, 66.59 (O- CH_2), 113.47, 113.90, 114.40, 114.87, 119.51, 129.78, 129.90, 130.86, 130.96, 135.18, 138.73, 153.90, 157.12.

MS (70 eV):

m/z (%) = 350 (26) [$\text{M}^+ + 1$], 349 (100) [M^+], 334 (6), 320 (11) [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 238 (5), 226 (9), 159 (5), 145 (10), 107 (6).

C₂₃H₂₇NO₂ (349.5):	Ber. C 79.05, H 7.79, N 4.01;
	Gef. C 78.89, H 7.73, N 3.97.

25.2.5 6-(4-[1-Ethyl-2-(4-hydroxyphenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-hexansäurenitril (42a)

0.20 g (0.75 mmol) DES in 20 ml Ethanol läßt man mit 0.22 ml (1.5 mmol) DBU und 0.20 ml (1.5 mmol) 6-Bromhexansäurenitril reagieren. Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung liegt das Derivat in Form farbloser Kristalle vor.

Ausb. 0.19 g (68 %).

Schmp. 115 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.69.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3381 cm⁻¹ (s), 3032 (m), 2958 (m), 2930 (m), 2868 (m), 2258 (w), 1609 (s), 1511 (s), 1477 (m), 1460 (m), 1428 (m), 1371 (w), 1286 (m), 1266 (m), 1241 (s), 1178 (m), 1106 (w), 1071 (w), 1030 (w), 852 (m), 828 (m), 748 (w), 724 (w), 556 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): Signale des (*E*)-Isomeren:
 δ = 0.76 [t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.60 – 1.71 [m, 2 H, CH₂], 1.72 – 1.80 [m, 2 H, CH₂], 1.81 – 1.87 [m, 2 H, CH₂], 2.12 [m_c, 4 H, 2 CH₂, DES], 2.40 [t, *J* = 7.0 Hz, 2 H, CH₂-CN], 4.00 [t, *J* = 6.1 Hz, 2 H, O-CH₂], 4.81 [s, 1 H, OH], 6.83, 7.07 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.6 Hz, 4 H, Ar-H], 6.88, 7.10 [AA'BB'-Spektrum, *J*_{eff} = 8.7 Hz, 4 H, Ar-H].

Signale des (*Z*)-Isomeren:

δ = 0.95 [t, *J* = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.60 – 1.71 [m, 3 CH₂], 2.36 [t, *J* = 7.1 Hz, 2 H, CH₂-CN], 2.51 [q, *J* = 7.3 Hz, 4 H, 2 CH₂, DES], 3.88 [t, *J* = 6.2 Hz, 2 H, O-CH₂],

	4.70 [s, 1 H, OH], 6.54, 6.80 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.7$ Hz, 4 H, Ar-H], 6.59, 6.84 [AA'BB'-Spektrum, $J_{\text{eff}} = 8.8$ Hz, 4 H, Ar-H].
^{13}C-NMR (CDCl_3):	$\delta = 13.32$ (CH_3), 13.37 (CH_3), 17.13, 17.18 (CH_2), 25.19, 25.25 (CH_2), 25.45, 25.52 (CH_2), 27.30 (CH_2), 28.46, 28.57 (CH_2), 28.59 (CH_2) 67.07, 67.26 (O- CH_2), 113.43, 113.92, 114.36, 114.86, 119.61, 129.74, 129.90, 130.81, 130.96, 135.12, 135.20, 138.67, 138.78, 153.91, 157.29.
MS (70 eV):	m/z (%) = 364 (25) [$\text{M}^+ + 1$], 363 (100) [M^+], 334 (7), [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5$], 239 (6), 145 (8), 107 (5).
$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (363.5):	Ber. C 79.30, H 8.04, N 3.85; Gef. C 79.16, H 8.06, N 3.88.

25.3 Darstellung der DES-Dicarbonsäuredinitril-Derivate

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Bei der oben beschriebenen chromatographischen Trennung der Produktgemische zur Darstellung der monofunktionalisierten DES-Derivate läuft jeweils in der ersten isolierten Bande das disubstituierte Produkt. Auch für diese Fraktion ist ein zweiter Durchlauf auf dem Chromatotron mit Dichlormethan als Laufmittel nötig, um eine vollständige Abtrennung vom monosubstituierten Derivat zu erreichen. Danach wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Dichlormethan/n-Hexan umkristallisiert.

25.3.1 (4-[1-Ethyl-2-(4-cyanomethoxyphenyl)-1E-butenyl]-phenoxy)-essigsäurenitril (38b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **38a**:

Ausb. 55 mg (21 %) farblose Kristalle.

Schmp. 118 – 119 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.90.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (s), 3035 (m), 2958 (m), 2927 (m), 2870 (m), 1635 (m), 1606 (m), 1508 (s), 1462 (w), 1442 (m), 1371 (m), 1282 (m), 1230 (s), 1179 (m), 1114 (w), 1078 (w), 1050 (m), 1014 (w), 953 (w), 898 (w), 853 (w), 837 (m), 819 (w), 807 (m), 737 (w), 594 (w), 561 (w), 524 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.76 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 2.11 [q, J = 7.5 Hz, 4 H, 2 CH₂], 4.79 [s, 4 H, 2 O-CH₂], 7.00, 7.18 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.8 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.27 (2 CH₃), 28.52 (2 CH₂), 53.77 (2 O-CH₂), 114.66, 115.29, 130.09, 137.35, 138.72, 155.13.

MS (70 eV): m/z (%) = 347 (24) [M⁺+1], 346 (100) [M⁺], 317 (18) [M⁺ - C₂H₅], 306 (16) [M⁺ - C₂H₂N], 290 (9), 278 (11), 277 (14), 251 (9), 237 (9), 184 (14), 146 (16).

C₂₂H₂₂N₂O₂ (346.4):
Ber. C 76.27, H 6.40, N 8.09;
Gef. C 75.92, H 6.52, N 7.77.

25.3.2 4-(4-[1-Ethyl-2-(4-(3-cyanopropoxy)-phenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-butansäurenitril (40b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **40a**:

Ausb. 73 mg (24 %) farblose Nadeln.

Schmp. 57 – 58 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.85.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 3033 (m), 2963 (m), 2954 (m), 2931 (m), 2905 (m), 2883 (m), 2845 (m), 2248 (w), 1608 (s), 1574 (w), 1510 (s), 1468 (m), 1436 (m), 1421 (m), 1391 (m), 1368 (w), 1323 (w), 1284 (m), 1237 (s), 1214 (m), 1173 (m), 1109 (m), 1097 (m), 1075 (w), 1054 (s), 1015 (w), 953 (m), 851 (m), 836 (m), 805 (m), 734 (w), 724 (w), 596 (m), 550 (w), 530 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.77 [t, *J* = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH₃], 2.10 – 2.19 [m, 8 H, 2 CH₂, DES; 2 CH₂], 2.61 [t, *J* = 7.1 Hz, 4 H, 2 CH₂-CN], 4.10 [t, *J* = 5.7 Hz, 4 H, 2 O-CH₂], 6.90, 7.12 [AA'BB'-Spektrum, *J_{eff}* = 8.7 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.36 (2 CH₃), 14.24 (2 CH₂), 25.61 (2 CH₂), 28.56 (2 CH₂), 65.25 (2 O-CH₂), 114.00, 119.25, 119.26, 129.82, 135.58, 138.73, 156.81.

MS (70 eV): *m/z* (%) = 404 (4), 403 (25) [M⁺+1], 402 (100) [M⁺], 387 (5), 373 (8) [M⁺- C₂H₅], 305 (5), 290 (3), 226 (3), 212 (17), 145 (3), 107 (3).

C₂₆H₃₀N₂O₂ (402.5):
Ber. C 77.58, H 7.51, N 6.96;
Gef. C 77.38, H 7.71, N 6.96.

25.3.3 5-(4-[1-Ethyl-2-(4-(4-cyanobutoxy)-phenyl)-1E-butenyl]-phenoxy)-pentansäure-nitril (41b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **41a**:

Ausb. 82 mg (25 %) farblose Kristalle aus Aceton/n-Hexan.

Schmp. 81 – 83 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.86.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (s), 3031 (m), 2961 (m), 2932 (m), 2872 (m), 2244 (m), 1608 (m), 1573 (w), 1510 (s), 1477 (m), 1459 (m), 1403 (w), 1371 (w), 1284 (m), 1242 (s), 1176 (m), 1107 (w), 1057 (m), 1039 (m), 1012 (w), 991 (w), 961 (w), 824 (m), 737 (w), 536 (m).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.79 [t, J = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.99 [m_c, 8 H, 4 CH₂], 2.14 [q, J = 7.4 Hz, 4 H, 2 CH₂, DES], 2.49 [t, J = 6.8 Hz, 4 H, 2 CH₂-CN], 4.05 [t, J = 5.4 Hz, 4 H, 2 O-CH₂], 6.90, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.7 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 12.2 (2 CH₃), 15.9 (2 CH₂), 21.4 (2 CH₂), 27.1 (2 CH₂), 27.4 (2 CH₂), 65.4 (2 O-CH₂), 112.7, 118.4, 128.6, 134.1, 137.6, 156.0.

MS (70 eV): m/z (%) = 432 (5), 431 (30) [M⁺+1], 430 (100) [M⁺], 415 (3), 401 (4) [M⁺ - C₂H₅], 319 (3), 226 (6), 145 (3).

C₂₈H₃₄N₂O₂ (430.6):
Ber. C 78.10, H 7.96, N 6.51;
Gef. C 77.84, H 8.09, N 6.49.

25.3.4 6-(4-[1-Ethyl-2-(4-(5-cyanopentoxy)-phenyl)-1*E*-butenyl]-phenoxy)-hexansäure-nitril (42b)

Nebenprodukt bei der Darstellung von **42a**:

Ausb. 78 mg (23 %) farblose Kristalle.

Schmp. 74 – 75 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.88.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (s), 3033 (m), 2930 (s), 2868 (m), 2243 (m), 1609 (s), 1572 (w), 1511 (s), 1471 (m), 1286 (m), 1246 (s), 1176 (m), 1109 (m), 1072 (m), 1027 (w), 996 (m), 894 (w), 823 (w), 809 (m), 720 (w), 588 (w), 532 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.79 [t, *J* = 7.4 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.66 – 1.92 [m, 12 H, 6 CH₂], 2.15 [q, *J* = 7.4 Hz, 4 H, 2 CH₂, DES], 2.42 [t, *J* = 6.9 Hz, 4 H, 2 CH₂-CN], 4.02 [t, *J* = 6.0 Hz, 4 H, 2 O-CH₂], 6.90, 7.13 [AA'BB'-Spektrum, *J_{eff}* = 8.7 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 13.8 (2 CH₃), 17.5 (2 CH₂), 25.6 (2 CH₂), 25.9 (2 CH₂), 29.0 (2 CH₂), 67.6 (2 O-CH₂), 114.3, 120.0, 130.1, 135.5, 139.1, 157.7.

MS (70 eV): *m/z* (%) = 460 (5), 459 (31), 458 (100) [M⁺], 429 (3), [M⁺ - C₂H₅], 333 (3), 240 (5), 238 (3), 145 (5), 106 (4), 96 (4).

C₃₀H₃₈N₂O₂ (458.6):
Ber. C 78.56, H 8.35, N 6.11;
Gef. C 78.38, H 8.49, N 6.06.

25.4 Darstellung der DES-Aminoalkyl-Derivate

25.4.1 4-[2-(4-(2-Aminoethoxy)-phenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenol (43)

Unter Argon legt man 25 mg (0.66 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml absolutem Ether vor. Dann werden 0.10 g (0.33 mmol) **38a** in 10 ml absolutem Ether aufgenommen und unter Eiskühlung langsam in die Suspension getropft. Anschließend entfernt man das Eisbad und erhitzt die Reaktionsmischung ca. 3 h bei einer Wasserbadtemperatur von 40 °C. Zu der abgekühlten Lösung wird solange vorsichtig 2N Natronlauge gegeben, bis kein Aufschäumen mehr zu sehen ist. Man trennt die Etherphase ab und trocknet sie über Magnesiumsulfat. Nach dem Abziehen des Ethers bleibt ein farbloser Feststoff, der sich als ein Gemisch aus dem Edukt und dem gesuchten Amin erweist. Die Trennung dieser beiden Substanzen ist nach wie vor ein Problem. Umkristallisation (Aceton/dest.Wasser) und Reinigungsversuche auf dem Chromatotron (mit Methanol als Laufmittel) führten zwar zur Reindarstellung des gewünschten Produkts, die Ausbeuten wurden dadurch aber extrem gering.

Ausb. 0.01 g (8 %) farbloses Pulver.

Schmp. 115 – 117 °C.

***R_f* (Kieselgel,Aceton)** = 0.03.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3418 cm⁻¹ (m), 3034 (m), 2966 (s), 2930 (m), 2870 (m), 1889 (w), 1671 (w), 1609 (s), 1511 (s), 1461 (m), 1372 (m), 1321 (w), 1242 (s), 1175 (m), 1106 (w), 1077 (w), 1052 (w), 1012 (w), 916 (w), 852 (m), 831 (m), 746 (w), 723 (w), 561 (w).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 312 (19) [M⁺+1], 311 (50) [M⁺], 294 (22), 269 (19), 268 (100), 253 (13), 239 (47), 224 (10), 223 (11), 159 (10), 145 (25), 133 (15), 121 (14), 107 (33).

C₂₀H₂₅NO₂:

Ber. 311.1879;

Gef. 311.1872 (MS).

25.4.2 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenol (44)**25.4.2.1 Reaktion in Ether**

Wie für Verbindung **43** beschrieben, werden 0.10 g (0.30 mmol) **40a** reduziert und aufgearbeitet.

Ausb.

11 mg (11 %) farbloses Pulver.

Schmp.

113 – 115 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton)

= 0.07.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm⁻¹ (s), 2962 (m), 2929 (m), 2869 (m), 1609 (s), 1511 (s), 1472 (m), 1370 (w), 1245 (s), 1174 (m), 1105 (w), 1043 (w), 832 (m), 720 (w), 560 (w).**¹H-NMR (CDCl₃):** δ = 0.81 [t, J = 7.5 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.72 [m_c, 2 H, CH₂], 1.90 [m_c, 2 H, CH₂], 2.14 – 2.19 [m, 6 H, 2 CH₂, DES; NH₂], 2.86 [t, J = 7.2 Hz, 2 H, CH₂-NH₂], 4.05 [t, J = 6.3 Hz, 2 H, O-CH₂], 6.86, 7.10 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.1 Hz, 4 H, Ar-H], 6.93, 7.14 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.4 Hz, 4 H, Ar-H].**¹³C-NMR (CDCl₃):** δ = 13.4 (2 CH₃), 26.8 (CH₂), 28.6 (2 CH₂), 30.3 (CH₂), 41.9 (CH₂-NH₂), 67.6 (O-CH₂), 113.8, 113.9, 114.5, 114.9, 129.7, 129.9, 130.8, 130.9, 135.0, 138.7, 154.1, 156.8.

MS (70 eV): m/z (%) = 339 (12) [M^+], 269 (15), 268 (100), 253 (8), 240 (5), 239 (33), 224 (4), 223 (4), 212 (4), 159 (5), 145 (10), 107 (9), 72 (20) [$C_4H_{10}N^+$].

$C_{22}H_{29}NO_2$: Ber. 339.2191; Gef. 339.2194 (MS).

25.4.2.2 Reaktion in Tetrahydrofuran

0.12 g (0.36 mmol) **40a** in 5 ml absolutem THF werden unter Schutzgas und unter Eiskühlung langsam zu einer Lösung von 0.05 g (1.3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml absolutem THF getropft. Nach Beendigung der Zugabe rührt man ca. 30 min bei Raumtemperatur und erhitzt anschließend die Reaktionsmischung 3 h bei einer Ölbadtemperatur von 80 °C. Anschließend gibt man solange 2N Natronlauge zu, bis kein Aufschäumen mehr zu beobachten ist. Dann wird die THF-Phase abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Anhand der analytischen Daten stellt sich das nach Abzug des Lösungsmittels erhaltene farblose Pulver zum Teil als das eingesetzte Nitril heraus. Die erhaltenen Daten der umkristallisierten Substanz entsprechen denen des vorherigen Versuchs.

Ausb. 32 mg (26 %) farbloses Pulver.

25.4.3 4-[2-(4-(5-Aminopentoxy)-phenyl)-1-ethyl-1E-butenyl]-phenol (**45**)

0.10 g (0.30 mmol) **41a** werden, wie für **43** beschrieben, reduziert und aufgearbeitet.

Ausb. 0.02 g (19 %) farbloses Pulver.

Schmp. 158 – 160 °C.

R_f (Kieselgel, Aceton) = 0.06.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 cm^{-1} (m), 3345 (m), 3286 (m), 3033 (m), 2962 (m), 2933 (s), 2870 (m), 2590 (w), 1894 (w), 1607 (s),

1509 (s), 1461 (m), 1389 (w), 1372 (m), 1320 (w), 1285 (m), 1265 (s), 1238 (s), 1172 (m), 1108 (w), 1088 (w), 1071 (w), 1030 (m), 950 (w), 853 (m), 836 (m), 749 (w), 717 (w), 592 (w), 560 (w), 538 (w).

MS (70 eV):

m/z (%) = 354 (25) $[M^++1]$, 353 (100) $[M^+]$, 269 (13), 268 (71), 253 (9), 239 (32), 224 (7), 223 (8), 207 (13), 145 (13), 133 (7), 121 (7), 107 (19), 86 (65) $[C_5H_{12}N^+]$.

C₂₃H₃₁NO₂:

Ber. 353.2347; Gef. 353.2348 (MS).

25.4.4 4-[2-(4-(6-Aminohexoxy)-phenyl)-1-ethyl-1E-butenyl]-phenol (46)**25.4.4.1 Reaktion in Ether**

0.10 g (0.28 mmol) **42a** werden, wie für **43** beschrieben, reduziert und aufgearbeitet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt eine farblose Substanz zurück, die sich als ein Gemisch aus dem eingesetzten Nitril und dem gewünschten Amin erweist.

Die Trennung dieser beiden Substanzen wurde in diesem Fall gar nicht erst versucht, da schon die Ausbeute an Rohmaterial minimal war.

25.4.4.2 Reaktion in Tetrahydrofuran

0.20 g (0.55 mmol) **42a** werden, wie für **44** beschrieben, reduziert und aufgearbeitet. Anhand der analytischen Daten stellt sich das nach Abzug des Lösungsmittels erhaltene farblose Pulver wie schon in den vorherigen Versuchen als ein Gemisch aus dem gesuchten Produkt und dem eingesetzten Nitril heraus. Die Umkristallisation aus Aceton/dest.Wasser führt zu einer geringen Menge der Substanz **46**.

Ausb.

0.01 g (4 %) farbloses Pulver.

Schmp.	143 – 145 °C.
R_f (Kieselgel, Aceton)	= 0.05.
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3435 cm ⁻¹ (m), 3347 (m), 3293 (m), 3032 (m), 2927 (s), 2855 (s), 2657 (m), 2587 (m), 1887 (w), 1608 (s), 1510 (s), 1460 (s), 1266 (s), 1241 (s), 1171 (m), 1107 (w), 1025 (w), 911 (w), 874 (w), 852 (w), 827 (m), 746 (w), 734 (w), 723 (w), 645 (w), 588 (w), 557 (w), 521 (w).
MS (70 eV):	m/z (%) = 368 (23) [M ⁺ +1], 367 (100) [M ⁺], 269 (5), 268 (26), 267 (11), 253 (7), 239 (19), 224 (4), 223 (4), 159 (5), 145 (8), 121 (4), 107 (9), 100 (25) [C ₆ H ₁₄ N ⁺], 83 (5).
C₂₄H₃₃NO₂:	Ber. 367.2503; Gef. 367.2513 (MS).

26. Herstellung der Östrogen-Rinderserumalbumin-Konjugate

26.1 Aktivierung der Carbonsäure-Derivate **8**, **21** und **32**^[38]

Je 0.10 mmol der Carbonsäure-Derivate **8**, **21** und **32** werden in 3 ml Dimethylsulfoxid (DMSO) gelöst und mit 0.12 g (1.0 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid versetzt. Dann gibt man 75 mg (0.29 mmol) Di-(*N*-succinimidyl)-carbonat (DSC) in kleinen Portionen zu. Gasblasen weisen dabei auf das Vorhandensein von Wasser im Lösungsmittel hin. Die DSC-Zugabe wird solange fortgesetzt, bis kein Aufschäumen mehr zu beobachten ist. Anschließend gibt man 0.21 g (1.1 mmol) *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid-hydrochlorid zu und lässt die Reaktionslösung bei Raumtemperatur über Nacht rühren.

26.2 Darstellung der BSA-Konjugate 47 – 49^[38]

0.200 g BSA werden in 4.01 ml Natriumhydrogencarbonatpuffer gelöst. Die in (26.1) dargestellte Esterlösung wird 1:1 mit DMSO verdünnt. Von dieser verdünnten Lösung pipettiert man 350 µl sehr langsam und unter Rühren zur BSA-Lösung. Nach 24 h wird die klare Lösung mit dem doppelten Volumen an gesättigter Ammoniumsulfatlösung versetzt, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet.

Die Reaktionsmischungen von 47, 48 und 49 wurden an dieser Stelle an den kooperierenden Arbeitskreis weitergegeben, in welchem die sehr feinen Niederschläge mittels einer Ultrazentrifuge abgetrennt werden können.

27. Darstellung von Fluorophor-Wirkstoff-Konjugaten

27.1 Darstellung der *N*-(Alkyl)- bzw. *N*-(Aryl)-*N'*-(2-hydroxyethyl)-perylen-3,4:9,10-bis(dicarboximide)

Allgemeine Arbeitsvorschrift^[78]:

0.600 mmol *N*-(Alkyl)-bzw. *N*-(Aryl)-perylen-3,4:9,10-bis(dicarboximid) werden mit 2.51 g (20.1 mmol) 2-Bromethanol und 2.34 g (16.9 mmol) Kaliumcarbonat in 20 ml absol. DMF 24 h bei 100 °C gerührt. Das dunkelrote Gemisch wird nach dem Abkühlen in 10 ml destilliertes Wasser gegossen, mit 2N Salzsäure angesäuert und weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das rote Reaktionsprodukt wird abgesaugt, dreimal mit destilliertem Wasser gewaschen und bei 120 °C im Trockenschrank getrocknet. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit Chloroform/Aceton (15:1) als Laufmittel. Nach der Abtrennung eines orangefarbenen Vorlaufs wird das Produkt als breite, rote Bande eluiert.

27.1.1 *N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid) (50a)^[78]

Ansatz: 0.35 g (0.60 mmol) *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-bis-(dicarboximid).

Ausb. 0.24 g (65%) (Lit. ^[78] 68 %) dunkelrotes Pulver.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/Aceton 15:1) = 0.30 (Lit. ^[78] 0.31).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 617 (11), 616 (31) [M⁺], 599 (7), 436 (16), 435 (49), 434 (40), 417 (8), 404 (12), 403 (6), 392 (34), 391 (100), 390 (48), 373 (15), 346 (12), 345 (19).

27.1.2 *N*-(1-Heptyloctyl)-*N'*-(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (50b)^[78]

Ansatz: 0.365 g (0.600 mmol) *N*-(1-Heptyloctyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid).

Ausb. 0.247 g (64 %) (Lit. ^[78] 62 %) dunkelrotes Pulver.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/Aceton 15:1) = 0.27 (Lit. ^[78] 0.27).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 645 (10), 644 (28) [M⁺], 436 (18), 435 (49), 434 (45), 392 (30), 391 (100), 390 (38), 373 (11), 346 (9), 345 (11).

27.1.3 *N*-(2,5-Di-*tert*-butylphenyl)-*N'*-(2-hydroxyethyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (50d)^[78]

Ansatz: 0.40 g (0.60 mmol) *N*-(2,5-Di-*tert*-butylphenyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid).

Ausb. 0.23 g (62 %) (Lit.^[78] 70 %) dunkelrotes Pulver.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/Aceton 15:1) = 0.20 (Lit.^[78] 0.20).

MS (70 eV): m/z (%) = 623 (6), 622 (9) [M⁺], 609 (8), 607 (6), 567 (11), 566 (41), 565 (100), 550 (5), 549 (10), 521 (9).

27.2 Darstellung von 4-[*N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure (51)^[80]

0.40 g (0.70 mmol) *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-tetracarbonsäure-3,4-anhydrid-9,10-imid^[80], 0.29 g (2.1 mmol) 4-Aminobenzoesäure, 0.10 g (0.46 mmol) Zinkacetatdihydrat und 4.0 g Imidazol werden bei einer Ölbadtemperatur von 130 °C etwa 2 h lang erhitzt. Danach nimmt man das Reaktionsgemisch in 200 ml Chloroform auf und extrahiert zweimal mit je 200 ml 2N Salzsäure. Die Chloroform-Phase filtriert man anschließend über Aluminiumoxid (Säule 20 · 4 cm) mit Chloroform/Eisessig (10:1). Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel mit Chloroform/Eisessig (10:1) aufgearbeitet. Zur weiteren Reinigung suspendiert man den Farbstoff in Essigsäureethylester und trägt ihn auf eine Kieselgelchromatographiesäule auf. Während der Abtrennung des Vorlaufs bleibt das gewünschte Produkt ungelöst am Ausgangspunkt hängen. Sobald der Ablauf annähernd farblos wird, wechselt man zu Chloroform/Eisessig (10:1) als Laufmittel. Das Produkt löst sich dabei und wandert auf der Säule als breite Bande. Von den gesammelten Phasen des Hauptlaufs wird das Lösungsmittel abdestilliert. Den Rückstand nimmt man in Chloroform auf, filtriert durch eine D4-Fritte und destilliert erneut das Lösungsmittel ab. Die erhaltene

rote Substanz trocknet man anschließend 24 h im Feinvakuum bei 90 °C. Danach wird das Pulver im Mörtel verrieben und ein weiteres Mal bei 90 °C im Feinvakuum getrocknet.

Ausb. 0.32 g (66 %) (Lit.^[80] 60 %) rotes Pulver.

Schmp. > 250 °C (Lit.^[80] > 350 °C).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/Eisessig 10:1) = 0.70 (Lit.^[80] 0.71).

MS (70 eV): m/z (%) = 693 (10) [M⁺+1], 692 (20) [M⁺], 675 (4) [M⁺-OH], 523 (4), 513 (4), 512 (22), 511 (67), 510 (100) [M⁺-C₁₃H₂₆], 509 (12), 466 (5) [M⁺-C₁₃H₂₆-CO₂], 465 (6) [M⁺-C₁₃H₂₆-CO₂H], 421 (4), 373 (4), 69 (6), 55 (13).

27.3 Umsetzung von *N*-(Alkyl)- bzw. *N*-(Aryl)-*N'*-(2-hydroxyethyl)-perylen-3,4:9,10-bis(dicarboximid)en mit Carbonsäure-Derivaten von *trans*-DES

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das entsprechende DES-Derivat und den Farbstoff gibt man in 10 ml Toluol und fügt eine Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure hinzu. Dann erhitzt man unter Rückfluss. Dabei wird über eine Mikrodestille laufend das entstehende azeotrope Toluol/Wasser-Gemisch abdestilliert. Gleichzeitig füllt man immer wieder frisches Toluol nach. Bereits die ersten Dünnschichtchromatogramme, die nach 1 h aufgenommen werden, zeigen zusätzliche Spots auf. Allerdings ist auch deutlich zu erkennen, dass noch eine große Menge des eingesetzten Farbstoffs vorhanden ist. Die Reaktionsmischung wird deshalb für etwa 2 h weiter erhitzt. Danach ist zwar nur noch sehr wenig von den Edukten zu finden, die Anzahl der entstandenen Produkte hat jedoch zugenommen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand zur Trennung in einer Mischung aus Chloroform und Ethanol (10:1) auf das

Chromatotron aufgetragen. Da das Laufverhalten der einzelnen Substanzen in praktisch allen verwendbaren Laufmitteln nahezu identisch ist, gelingt lediglich eine grobe Auftrennung. Aus der ersten dieser Fraktionen erhält man nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels jeweils eine geringe Menge eines dunkelroten Pulvers. Die Dünnschichtchromatogramme dieser Substanzen zeigten zusätzlich zum Hauptspot noch weitere, wenn auch schwächere Punkte. Im den Massenspektren findet sich jeweils der erwartete Molekülionenpeak. Trotz mehrfacher Änderung des Laufmittels können die gewünschten Verbindungen auf diesem Weg nicht analysenrein dargestellt werden. Eine chromatographische Trennung über eine Säule kommt schon aus den oben genannten Gründen des nahezu identischen Laufverhaltens der einzelnen Produkte nicht infrage. Auch Umkristallisationsversuche führen nicht zu dem gewünschten Erfolg. Auf weitere Reinigungsversuche wird verzichtet, da bereits die Ausbeute an Rohprodukt relativ gering gewesen war.

27.3.1 *N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-{2-[2-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1*E*-buten-yl])-phenoxy]-acetoxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53a)

40 mg (0.12 mmol) des DES-Derivats **8** und 75 mg (0.12 mmol) des Farbstoffs **50a** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verarbeitet und vorgereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wird zur weiteren Reinigung ein weiteres Mal zur Trennung auf das Chromatotron aufgetragen. Als Lösungsmittel dient für die zweite Trennung eine Dichlormethan/Aceton-Mischung (15:1). Die Hauptbande wird abgetrennt und dünnschichtchromatographisch untersucht. Dabei stellt sich heraus, dass neben der gewünschten Verbindung noch Spuren von Nebenprodukten zu finden sind. Weitere Durchläufe auf dem Chromatotron mit Dichlormethan/Aceton (10:1) und Dichlormethan/Ethanol (100:1) bringen keine nennenswerten Änderungen.

Ausb. 9.0 mg (8 %) dunkelrotes Pulver.

Schmp. > 250 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 10:1) = 0.70.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (s), 2925 (m), 2854 (m), 1698 (s), 1655 (s), 1594 (s), 1578 (m), 1508 (w), 1438 (m), 1404 (m), 1342 (s), 1248 (m), 1172 (m), 1126 (w), 1055 (w), 856 (w), 810 (m), 794 (w), 746 (m), 433 (m).

MS (70 eV): m/z (%) = 924 [M⁺], 600 (11) [M⁺ - C₂₀H₂₁O₄], 573 (11), 572 (27), 419 (15), 418 (27), 417 (9), 416 (12) [M⁺ - C₂₀H₂₁O₄ - C₁₃H₂₆], 415 (17), 414 (18), 392 (16), 391 (58), 390 (100) [M⁺ - C₂₀H₂₁O₄ - C₁₃H₂₆ - C₂H₄], 373 (9), 345 (9).

27.3.2 *N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-{2-[4-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1*E*-buten-yl]-phenoxy)-butanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (**53b**)

0.04 g (0.11 mmol) des DES-Derivats **9** wird mit 0.07 g (0.11 mmol) des Farbstoffs **50a** nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verarbeitet und vorgereinigt. Man erhält eine dunkelrote Substanz. Obgleich diese als eine einzige, gelb fluoreszierende rote Bande von der Platte eluiert wird, beinhaltet sie laut Dünnschichtchromatogramm neben dem gesuchten Produkt noch mehrere Nebenprodukte. Diese zeigen derart ähnliches Laufverhalten, dass auch anschließende Trennungsversuche z.B. mit Chloroform/Aceton (15:1) und reinem Toluol nicht zu einer Reinstdarstellung der gesuchten Verbindung führten.

Ausb. 12 mg (11 %) dunkelrotes Pulver.

Schmp. > 250 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3437 cm⁻¹ (m), 2928 (s), 2857 (s), 1697 (s), 1658 (s), 1595 (s), 1578 (m), 1439 (m), 1404 (m), 1342 (s), 1248 (m), 1173 (m), 1055 (w), 852 (w), 810 (s), 746 (m), 432 (w).

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 10:1) = 0.91.

MS (70 eV): m/z (%) = 952 [M^+], 601 (7), 600 (20) [$M^+ - C_{22}H_{25}O_4$], 573 (8), 572 (21), 420 (8), 419 (31), 418 (50), 417 (16), 416 (15) [$M^+ - C_{22}H_{25}O_4 - C_{13}H_{26}$], 415 (14), 414 (9), 404 (8), 392 (13), 391 (55), 390 (100) [$M^+ - C_{22}H_{25}O_4 - C_{13}H_{26} - C_2H_4$], 373 (8), 346 (7), 345 (10).

27.3.3 *N*-(1-Heptyloctyl)-*N'*-{2-[5-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl])-phenoxy]-pentanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (**53c**)

45 mg (0.12 mmol) des DES-Derivats **10** und 0.10 g (0.16 mmol) des Farbstoffs **50b** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verarbeitet und vorgereinigt. Man erhält ein dunkelrotes Rohprodukt, das zur nochmaligen Reinigung mit Chloroform/EtOH (100:1) und ein weiteres Mal mit Dichlormethan/EtOH (100:1) als Laufmittel mit dem Chromatotron getrennt wird. Eine analysenreine Darstellung ist dennoch nicht möglich.

Ausb. 11 mg (9 %) dunkelrotes Pulver.

Schmp. > 250 °C.

R_f (Kieselgel, $CHCl_3$ /EtOH 10:1) = 0.81.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm^{-1} (s), 2955 (m), 2925 (s), 2854 (m), 1698 (s), 1657 (s), 1595 (s), 1578 (m), 1508 (m), 1458 (m), 1438 (m), 1404 (m), 1379 (m), 1343 (s), 1249 (m), 1176 (m), 1126 (w), 1112 (w), 856 (w), 810 (m), 794 (w), 746 (m), 594 (w), 432 (m).

MS (70 eV): m/z (%) = 994 [M^+], 629 (25), 628 (59) [$M^+ - C_{23}H_{27}O_4$], 627 (20), 600 (17), 420 (17), 419 (59), 418 (100) [$M^+ - C_{23}H_{27}O_4 - C_{15}H_{30}$], 417 (18), 392 (10), 391 (39), 390 (71) [$M^+ - C_{23}H_{27}O_4 - C_{15}H_{30} - C_2H_4$], 373 (6).

27.3.4 *N*-(1-Octylnonyl)-*N'*-{2-[5-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenoxy)-pentanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53d)

0.09 g (0.24 mmol) des DES-Derivats **10** und 0.20 g (0.30 mmol) des Farbstoffs **50c** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verarbeitet und vorgereinigt. Der erhaltene dunkelrote Feststoff wird nochmals mit Chloroform/Aceton (15:1) und Chloroform/Ethanol (20:1) auf dem Chromatotron getrennt. Die auf dem Dünnschichtchromatogramm sichtbaren Verunreinigungen des Rohprodukts lassen sich trotz all dieser Versuche nicht vollkommen aus dem Gemisch entfernen.

Ausb. 19 mg (8 %) dunkelrotes Pulver.

Schmp. > 250 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/Aceton 15:1) = 0.82.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3437 cm⁻¹ (m), 2924 (s), 2854 (m), 1698 (s), 1658 (s), 1595 (s), 1578 (m), 1508 (m), 1438 (m), 1404 (m), 1343 (s), 1248 (m), 1175 (m), 1126 (w), 1097 (w), 1067 (w), 1007 (m), 914 (m), 856 (m), 810 (m), 746 (m), 660 (w), 578 (w), 554 (w), 432 (w).

MS (70 eV): *m/z* = 1022 (1) [M⁺], 657 (17), 656 (47), 655 (49) [M⁺-C₂₃H₂₇O₄], 628 (15), 420 (17), 419 (58), 418 (94) [M⁺-C₂₃H₂₇O₄ - C₁₇H₃₄], 417 (41), 416 (11), 392 (16), 391 (56), 390 (100) [M⁺-C₂₃H₂₇O₄ - C₁₇H₃₄ - C₂H₄], 373 (14), 345 (10).

27.3.5 *N*-(1-Octylnonyl)-*N'*-{2-[6-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenoxy)-hexanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53e)

0.46 g (0.12 mmol) des DES-Derivats **11** und 0.10 g (0.15 mmol) des Farbstoffs **50c** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verarbeitet und vorgereinigt. Der erhaltene dunkelrote Feststoff wird nochmals mit Chloroform/Aceton (15:1) und Chloroform/Ethanol (20:1) auf das Chromatotron aufgetragen. Die auf dem Dünnschichtchromatogramm sichtbaren Verunreinigungen lassen sich trotz all dieser Versuche nicht vollkommen aus dem Gemisch entfernen.

Ausb. 10 mg (8 %) dunkelrotes Pulver.

Schmp. > 250 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/Aceton 15:1) = 0.77.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 2925 (s), 2855 (m), 1698 (s), 1659 (s), 1595 (s), 1578 (m), 1507 (w), 1437 (m), 1404 (m), 1343 (s), 1250 (m), 1190 (m), 1175 (m), 1126 (w), 1097 (w), 1068 (w), 1005 (w), 914 (w), 856 (w), 810 (m), 746 (m), 660 (w), 578 (w), 554 (w), 432 (w).

MS (70 eV): *m/z* (%) = 1036 [M⁺], 656 (22) [M⁺ - C₂₄H₂₉O₄], 655 (12), 628 (10), 420 (11), 419 (41), 418 (61) [M⁺ - C₂₄H₂₉O₄ - C₁₇H₃₄], 417 (16), 392 (13), 391 (47), 390 (88) [M⁺ - C₂₄H₂₉O₄ - C₁₇H₃₄ - C₂H₄], 235 (29).

27.3.6 *N*-(2,5-Di-*tert*-butylphenyl)-*N'*-{2-[4-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenoxy)-butanoyloxy]-ethyl}-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (53f)

0.49 g (0.14 mmol) des DES-Derivats **9** und 0.10 g (0.16 mmol) des Farbstoffs **50d** werden nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift verarbeitet und vorgereinigt. Der erhaltene dunkelrote Feststoff wird nochmals mit Toluol und Chloroform/Ethanol (20:1) auf dem Chromatotron

getrennt. Die auf dem Dünnschichtchromatogramm sichtbaren Verunreinigungen lassen sich trotz all dieser Versuche nicht vollkommen aus dem Gemisch entfernen.

Ausb. 17 mg (13 %) dunkelrotes Pulver.

Schmp. > 250 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 20:1) = 0.50.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3435 cm⁻¹ (m), 3070 (w), 2962 (m), 2870 (m), 1699 (s), 1663 (s), 1594 (s), 1578 (m), 1509 (m), 1437 (m), 1403 (m), 1346 (s), 1252 (m), 1176 (m), 1126 (m), 1065 (m), 1038 (m), 1012 (w), 963 (w), 916 (w), 854 (w), 826 (m), 812 (m), 794 (w), 749 (m), 734 (w), 689 (w), 650 (m), 632 (w), 554 (w), 501 (w), 432 (w).

MS (70 eV): m/z (%) = 958 (1) [M⁺], 901 (1) [M⁺ - C₄H₉], 783 (11), 607 (13), 606 (18), 605 (34) [M⁺ - C₂₂H₂₅O₄], 566 (41), 565 (100), 550 (27), 549 (66) [M⁺ - C₄H₉ - C₂₂H₂₅O₄], 548 (12), 521 (12), 274 (10).

27.4 Umsetzung von 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylen-3,4:9,10-bis-(dicarboximid)-yl]-benzoesäure (51) mit *trans*-Diethylstilbestrol

0.10 g (0.14 mmol) des Farbstoffes **51** werden in 50 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Dazu gibt man 2.0 mg (0.02 mmol) Dimethylaminopyridin und 38 mg (0.14 mmol) DES. Bei 0 °C fügt man 32 mg (0.16 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid hinzu und rührt 5 min bei 0 °C und 3 h bei Raumtemperatur. Anschließend filtriert man den ausgefallenen Harnstoff ab, dampft das Filtrat im Vakuum ein und nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf. Die dunkelrote Lösung wird je zweimal mit 0.5 N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach

dem Abdestillieren des Lösungsmittels nimmt man den erhaltenen roten Feststoff in Chloroform/Ethanol (20:1) auf und trägt die Lösung zur Trennung auf das Chromatotron auf. Man erhält zwei Produkte.

27.4.1 4-[*N*-(1-Hexylheptyl)-*N'*-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure-cyclohexylamid (**55**)

Bei der chromatographischen Trennung wird zunächst eine breite, orangefarbene Bande eluiert, die gelb fluoresziert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man die Verbindung **55** als hellrotes Pulver. Zur nochmaligen Reinigung wird die Substanz weitere Male mit Chloroform/Ethanol (20:1) auf das Chromatotron aufgetragen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird die Verbindung im Mörtel verrieben und im Feinvakuum bei 80 °C getrocknet.

Ausb. 82 mg (76 %).

Schmp. > 250 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.79.

UV/Vis (CHCl₃): $\lambda_{\max} (\epsilon)$ = sh 433.0 nm (2420), 458.6 (9380), 489.6 (26540), 526.4 (44210).

Fluoreszenz (CHCl₃, korrigiert,

$\lambda_{\text{Excit.}} = 490$ nm): $\lambda_{\max} (I_{\text{rel.}})$ = 536.1 nm (1.0), 574.9 (0.54), sh 621.8 (0.09).

Fluoreszenzquantenausbeute^[126]

(CHCl₃, $1.62 \cdot 10^{-5}$ mol/l): Φ = 100 % bezogen auf *N,N'*-Bis(1-hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (100 %) als Standard.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 2929 (s), 2856 (m), 1699 (s), 1658 (s), 1594 (s), 1579 (m), 1507 (w), 1453 (w), 1434 (w),

1405 (m), 1343 (s), 1254 (m), 1176 (w), 1125 (w),
1108(w), 1022 (w), 967 (w), 893 (w), 851 (w), 826 (w),
812 (m), 747 (w), 674 (w).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ist aufgrund der geringen Löslichkeit der Substanz in CDCl_3 bzw. $[\text{d}_6\text{-DMSO}]$ nicht exakt interpretierbar.

MS (70 eV):

m/z (%) = 775 (13), 774 (46) $[\text{M}^++1]$, 773 (81) $[\text{M}^+]$, 756 (13), 692 (10), 675 (15) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}]$, 594 (10), 593 (40), 592 (87) $[\text{M}^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{26}]$, 591 (64), 511 (32), 510 (92), 509 (100) $[\text{M}^+ - \text{C}_{13}\text{H}_{26} - \text{C}_6\text{H}_{11}]$, 508 (10), 494 (15), 493 (39) $[\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{N} - \text{C}_{13}\text{H}_{26}]$, 467 (16), 466 (25), 465 (18), 374 (12), 373 (43), 247 (11).

$\text{C}_{50}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_5$:

Ber. 773.3816; Gef. 773.3890 (MS).

27.4.2 4-[N-(1-Hexylheptyl)-N'-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid)-yl]-benzoesäure-(4-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-ethyl-1E-butenyl]-phenyl)-ester (**54**)

Das gewünschte DES-Farbstoff-Konjugat **54** eluiert man in der zweiten Bande. Aus der roten, gelb fluoreszierenden Lösung destilliert man das Lösungsmittel ab und erhält einen dunkelroten Feststoff. Da die beiden Produkte sehr nahe aufeinander laufen, sind weitere Durchläufe mit Chloroform/Ethanol (20:1) zur Reinigung der Fraktion nötig. Das auf diese Weise erhaltene dunkelrote Pulver wird im Mörser verrieben und im Feinvakuum bei 80 °C getrocknet. Eine analysenreine Darstellung gestaltete sich dennoch schwierig, da das Farbstoffsystem vermutlich besonders gern Wasser einlagert.

W. Jona^[80] beschreibt bei der Darstellung des Farbstoffs die Schwierigkeiten, dieses eingelagerte Wasser zu entfernen. Nach seiner Vorschrift wurden die erhaltenen Produkte immer wieder im Mörser verrieben und in Feinvakuum getrocknet. Tatsächlich verbesserten sich die Analysenwerte daraufhin erheblich. Im Fall des gesuchten Konjugats **54** war aber schon aufgrund der geringen Ausbeute eine eventuell nötige Wiederholung der Reinigungsprozedur nicht mehr möglich.

Ausb. 22 mg (17 %).

Schmp. 196 – 199 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.74.

UV/Vis (CHCl₃): λ_{\max} (ϵ) = sh 433.9 nm (2470), 458.9 (9450), 490.0 (26600), 526.6 (44180).

Fluoreszenz (CHCl₃, korrigiert, .

$\lambda_{\text{Excit.}} = 490$ nm): λ_{\max} ($I_{\text{rel.}}$) = 536.2 nm (1.0), 576.0 (0.51), sh 621.2 (0.08).

Fluoreszenzquantenausbeute^[126]

(CHCl₃, $1.27 \cdot 10^{-5}$ mol/l): Φ = 99% bezogen auf *N,N'*-Bis(1-hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-bis(dicarboximid) (100 %) als Standard.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3328 cm⁻¹(m), 3035 (w), 2929 (s), 2852 (m), 2667 (w), 1740 (w), 1698 (m), 1657 (m), 1627 (s), 1594 (m), 1577 (s), 1537 (m), 1511 (m), 1449 (w), 1436 (w), 1405 (w), 1343 (m), 1312 (m), 1246 (m), 1232 (m), 1200 (m), 1175 (w), 1125 (w), 1088 (w), 1070 (w), 1046 (w), 1017 (w), 967 (w), 892 (w), 843 (w), 812 (w), 758 (w), 747 (w), 641 (w).

Das ¹H-NMR-Spektrum ist aufgrund der geringen Löslichkeit der Substanz in CDCl₃ bzw. [d₆-DMSO] nicht exakt interpretierbar.

MS (70 eV): m/z (%) = 943 (12) [M⁺+1], 942 (21) [M⁺], 677 (11), 676 (52), 675 (100) [M⁺- C₁₈H₁₉O₂], 493 (9) [M⁺- C₁₈H₁₉O₂ - C₁₃H₂₆], 466 (11), 465 (8), 373 (13), 268 (16), 239 (7), 207 (6), 121 (20), 107 (6).

C₆₂H₅₈N₂O₇: Ber. 942.4229; Gef. 942.4239 (MS).

27.5 Umsetzung von *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-dicarboximid-9-carbonsäure (**52**) mit *trans*-Diethylstilbestrol

0.125 g (0.230 mmol) *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4:9,10-dicarboximid-9-carbonsäure (**52**) werden unter Luftausschluß in 10 ml frisch destilliertem Thionylchlorid 4 h unter Rückfluß erhitzt. Ein Vergleich der Dünnschichtchromatogramme^[81] bestätigt die Entstehung des Carbonsäurechlorids **56**. Anschließend destilliert man das überschüssige Thionylchlorid, unter Verwendung von Benzol als Schlepper, ab und gibt 10 ml Dioxan zu. Von dieser Lösung wird die Hälfte abpipettiert und mit 0.031 g (0.115 mmol) DES versetzt. Die Reaktionsmischung lässt man bei Raumtemperatur und unter Luftausschluß etwa 2 h rühren. Eine dünnschichtchromatographische Analyse (Kieselgel, Chloroform/Ethanol 20:1) deutet auf die Entstehung einer komplexen Produktmischung hin. Nach einer groben Trennung auf dem Chromatotron mit Chloroform/Ethanol (20:1) als Laufmittel erhält man drei Fraktionen. In keinem der davon erhaltenen Massenspektren kann der Molekülionenpeak detektiert werden. Deshalb wird auf eine weitere Reinigung verzichtet.

27.6 Umsetzung von *N*-(1-Hexylheptyl)-perylene-3,4-dicarboximid-9-carbonsäure (**52**) mit 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenol (**44**)

Die zweite Hälfte des in 27.5. hergestellten Säurechlorids **56** in Dioxan wird mit 0.039 g (0.115 mmol) 4-[2-(4-(4-Aminobutoxy)-phenyl)-1-ethyl-1*E*-butenyl]-phenol (**44**) versetzt und bei Raumtemperatur und unter Luftausschluß gerührt. Regelmäßig aufgenommene Dünnschichtchromatogramme (Kieselgel, Chloroform/Ethanol 20:1) deuten auf die Entstehung einer äußerst komplexen Produktmischung hin. Nach zwei Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Versuch einer chromatographischen Trennung des Produktgemisches auf dem Chromatotron mit Chloroform/Ethanol (20:1) als Laufmittel führt lediglich zu einer Grobauftrennung in zwei Fraktionen. Die Massenspektren dieser Produktmischungen weisen keinen Molekülionenpeak der gesuchten Verbindung **58** auf. Auf eine weitere Reinigung wird deshalb, auch im Hinblick auf die Vielzahl der Produkte, verzichtet.

28. Darstellung polymerer Verbindungen

28.1 Polymer 59 aus *trans*-Diethylstilbestrol

0.20 g (0.75 mmol) DES werden in 20 ml 2 proz. Kaliumhydroxidlösung gegeben. Nach der Zugabe von 1.3 ml 40 proz. Tetra-*n*-butylammoniumhydroxidlösung kann man die Bildung eines farblosen Niederschlags beobachten. Anschließend fügt man 20 ml Dichlormethan zu und kocht die Reaktionsmischung bei einer Ölbadtemperatur von 80 °C über Nacht. Während dieser Zeit löst sich der Niederschlag völlig auf. Dann trennt man die organische Phase von der wässrigen ab, wäscht sie zweimal mit destilliertem Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels lässt man das Dichlormethan abdampfen und erhält eine farblose, elastische Folie. Zur Reinigung wird diese Folie nochmals in Dichlormethan/EtOH (100:1) gelöst und auf dem Chromatotron von nicht umgesetztem DES abgetrennt. Auch jetzt lässt man das Lösungsmittel wieder abdampfen und erhält eine völlig durchsichtige, dünne Folie.

Ausb. 0.20 g (95 %).

Schmp. 195 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃) = 0.76.

UV/Vis (CHCl₃): λ_{\max} = 242 nm.

Fluoreszenz

(CHCl₃, $\lambda_{\text{excit.}}$ = 242 nm): λ_{\max} = 358 nm.

IR (Folie): $\tilde{\nu}$ = 3035 cm⁻¹(w), 2967 (m), 2931 (m), 2871 (m), 1890 (w), 1736 (w), 1607 (m), 1577 (w), 1508 (s), 1461 (m), 1413 (m), 1371 (m), 1318 (m), 1283 (m), 1230 (s), 1207 (s), 1174 (s), 1141 (m), 1102 (m), 1077 (m), 1015 (s), 912 (w), 852 (m), 823 (m), 794 (w), 744 (w), 707 (w).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.79 [t, J = 7.2 Hz, 6 H, 2 CH_3], 2.13 [m_c , 4 H, 2 CH_2], 5.80 [s, 2 H, O- CH_2 -O], 7.16 [m_c , 8 H, Ar-H].

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 13.37 (2 CH_3), 28.57 (2 CH_2), 91.62 (O- CH_2 -O), 115.99, 129.82, 136.76, 138.77, 155.67.

MS (70 eV): m/z (%) = 574 (27), 563 (23), 562 (64), 561 (38), 560 (93) [$(\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2)_2$], 558 (46), 549 (35), 548 (90), 547 (38), 546 (100) [$(\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2)_2 - \text{CH}_2$], 545 (22), 544 (51), 532 (41), 530 (30), 294 (25), 282 (51), 281 (36), 280 (73) [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$], 279 (42), 278 (42), 277 (22), 268 (74), 267 (36), 266 (85) [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2 - \text{CH}_2$], 265 (66), 264 (49), 263 (34), 253 (35), 252 (52), 251 (94) [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$], 250 (37), 249 (44), 239 (39), 238 (30), 237 (74), 236 (25), 235 (29), 223 (28), 221 (27), 207 (25), 145 (26), 133 (21), 121 (32), 107 (44).

Für höhere Peaks im Bereich der Massen von 600 – 1440 wurde mit langsamerem Scan gemessen, so dass die Intensitäten nicht mit den oben angegebenen Werten vergleichbar sind. Die Signale der Polymereinheiten $(280)_n$ für $n = 3, 4$ und 5 sind aber deutlich zu erkennen.

$(\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2)_n$ (280.4) $_n$: Ber. C 81.40, H 7.19;
Gef. C 81.70, H 7.43.

Die Ergebnisse der GPC-Messungen finden sich gesondert im Anhang.

28.2 Polymer 60 aus *meso*-Hexestrol

Zu einer Lösung von 0.203 g (0.750 mmol) *meso*-Hexestrol in 20 ml 2 proz. Kaliumhydroxidlösung werden 1.30 ml 40 proz. Tetra-*n*-butylammoniumhydroxidlösung gegeben, wobei man die Bildung eines farblosen Niederschlags beobachten kann. Anschließend fügt man 20 ml Dichlormethan zu und kocht die Reaktionsmischung bei einer Ölbadtemperatur von 80 °C über Nacht. Während dieser Zeit löst sich der Niederschlag völlig auf. Dann trennt man die organische Phase von der wässrigen ab, wäscht sie zweimal mit destilliertem Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels lässt man das Dichlormethan abdampfen und erhält eine undurchsichtige, lackartige Substanz. Zur Reinigung wird diese nochmals in Dichlormethan gelöst und auf dem Chromatotron von nicht umgesetztem *meso*-Hexestrol abgetrennt. Auch jetzt lässt man das Lösungsmittel wieder abdampfen und erhält eine farblose, klare Lackschicht, die beim Ankratzen mit dem Spatel plattenförmig zerspringt.

Ausb. 197 mg (93 %).

Schmp. 133 - 135 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.91.

UV/Vis (CHCl₃): λ_{\max} = 275 nm, 281.

Fluoreszenz

(CHCl₃, $\lambda_{\text{excit.}}$ = 275 nm): λ_{\max} = 359 nm.

IR (KBr) : $\tilde{\nu}$ = 3436 cm⁻¹ (m), 3034 (w), 2961 (m), 2930 (m), 2873 (m), 1885 (w), 1609 (m), 1586 (w), 1509 (s), 1462 (m), 1413 (w), 1378 (w), 1303 (w), 1208 (s), 1176 (s), 1141 (m), 1107 (w), 1011 (s), 836 (m), 820 (m), 749 (w), 733 (w), 702 (w), 575 (m).

IR (Nujol):

$\tilde{\nu}$ = 2921 cm⁻¹ (s), 2727 (m), 2030 (w), 1884 (w), 1765 (w), 1609 (m), 1586 (w), 1509 (s), 1463 (s), 1420 (m), 1377 (m), 1341 (m), 1304 (m), 1208 (s), 1175 (m), 1142 (m), 1107 (m), 1018 (s), 892 (w), 844 (m), 817 (m), 792 (w), 732 (w), 723 (m), 702 (w), 665 (w), 640 (w), 615 (w), 573 (w).

¹H-NMR (CDCl₃):

δ = 0.52 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.26 [m_c, 2 H, 2 HCH], 1.38 [m_c, 2 H, 2 HCH], 2.48 – 2.52 [m, 2 H, 2 CH], 5.72 [s, 2 H, O-CH₂-O], 7.09 [m_c, 8 H, Ar-H].

δ = 0.60 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.26 [m_c, 2 H, 2 HCH], 1.38 [m_c, 2 H, 2 HCH], 2.51 – 2.53 [m, 2 H, 2 CH], 5.72 [s, 2 H, O-CH₂-O], 6.90, 6.95 [AA'BB'-System, J_{eff} = 8.9 Hz, 8 H, Ar-H].

δ = 0.68 [t, J = 7.3 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.51 [m_c, 2 H, 2 HCH], 1.61 [m_c, 2 H, 2 HCH], 2.55 – 2.60 [m, 2 H, 2 CH], 5.69 [s, 2 H, O-CH₂-O], 6.78, 6.86 [AA'BB'-System, J_{eff} = 8.6 Hz, 8 H, Ar-H].

δ = 0.82 [t, J = 7.1 Hz, 6 H, 2 CH₃], 1.73 [m_c, 2 H, 2 HCH], 1.83 [m_c, 2 H, 2 HCH], 2.71 – 2.75 [m, 2 H, 2 CH], 5.61 [s, 2 H, O-CH₂-O], 6.57, 6.70 [AA'BB'-System, J_{eff} = 8.6 Hz, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃):

δ = 12.21, 12.23, 12.29, 12.41, 12.58, 12.74, 24.99, 25.01, 26.06, 26.84, 27.26, 27.43, 53.34, 53.36, 53.40, 53.43, 53.48, 53.57, 53.64, 91.48, 91.65, 91.67, 91.78, 91.86 (O-CH₂-O), 115.05, 116.18, 116.26, 116.37, 116.38, 116.81, 129.28, 129.35, 129.50, 129.66, 130.02, 136.59, 137.25, 137.26, 137.27, 137.77, 138.08, 138.27, 138.32, 138.43, 138.47, 154.26, 154.27, 155.11, 155.21, 155.30, 155.41, 155.45, 155.53.

MS (70 eV):

m/z (%) = 859 (1), 846 (1) $[(C_{19}H_{22}O_2)_3]$, 723 (1), 711 (1), 577 (9), 564 (6) $[(C_{19}H_{22}O_2)_2]$, 563 (6), 430 (9), 429 (31), 417 (7), 323 (11), 297 (15), 295 (17), 284 (19), 283 (100) $[C_{19}H_{23}O_2]$, 282 (36), 281 (81), 280 (10), 255 (7), 253 (13), 215 (12), 189 (12), 179 (5), 177 (20), 175 (8), 163 (7), 161 (11), 149 (48), 148 (25), 147 (46), 136 (7), 135 (66), 134 (26), 133(19), 121 (13), 120 (6), 119 (16), 118 (11), 117 (10), 115 (5), 107 (35), 106 (5), 105 (7).

Im FAB-Massenspektrum sind ebenfalls die Peaks der Polymereinheiten $(282)_n$ bis $n = 4$ zu erkennen. Die Intensitäten sind jedoch so gering, dass der Rechner sie nicht auflistet.

 $(C_{19}H_{22}O_2)_n$ (282.4)_n:

Ber. C 80.82, H 7.85;

Gef. C 81.79, H 8.17.

Die Ergebnisse der GPC-Messungen finden sich gesondert im Anhang.

28.3 Darstellung von 61 aus Bisphenol A

0.171 g (0.750 mmol) Bisphenol A werden in 20 ml 2 proz. Kaliumhydroxidlösung gegeben und mit 1.30 ml 40 proz. Tetra-*n*-butylammoniumhydroxidlösung versetzt. Zu der klaren Lösung fügt man 20 ml Dichlormethan und kocht die Reaktionsmischung bei einer Ölbadtemperatur von 80 °C über Nacht. Dann trennt man die organische Phase von der wässrigen ab, wäscht sie zweimal mit destilliertem Wasser und trocknet sie über Natriumsulfat. Nach dem Abfiltrieren des Trockenmittels lässt man das Dichlormethan abdampfen und erhält eine farblose, lackartige Substanz. Zur Reinigung wird diese nochmals in Dichlormethan gelöst und auf dem Chromatotron von nicht umgesetztem Bisphenol A abgetrennt. Das Lösungsmittel lässt man wieder abdampfen und erhält eine durchsichtige, spröde Substanz, die sich in glänzenden Plättchen vom Glas lösen lässt.

Ausb.	160 mg (89 %).
Schmp.	250 – 252 °C.
R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1)	= 0.89.
UV/Vis (CHCl₃):	λ_{\max} = 275 nm, 281.
Fluoreszenz	
(CHCl₃, $\lambda_{\text{excit.}}$ = 275 nm):	λ_{\max} = 359 nm.
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3436 cm ⁻¹ (m), 3038 (m), 2966 (m), 2871 (m), 2034 (w), 1891 (w), 1607 (m), 1584 (m), 1508 (s), 1413 (m), 1384 (m), 1362 (m), 1308 (m), 1294 (m), 1212 (s), 1180 (s), 1142 (m), 1114 (m), 1102 (m), 1080 (m), 1012 (s), 832 (s), 736 (m), 667 (w), 638 (w), 615 (w), 558 (m).
IR (Nujol):	$\tilde{\nu}$ = 2922 cm ⁻¹ (s), 2856 (s), 2724 (m), 1738 (w), 1649 (w), 1604 (w), 1581 (w), 1463 (s), 1377 (s), 1310 (m), 1254 (m), 1210 (m), 1180 (m), 1106 (w), 1081 (w), 996 (m), 833 (w), 722 (m), 658 (w), 559 (w).
¹H-NMR (CDCl₃):	δ = 1.58, 1.61, 1.63 [s, 6 H, 2 CH ₃], 5.64, 5.66, 5.70 [s, 2 H, O-CH ₂ -O], 6.64, 6.94, [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.9 Hz, 8 H, Ar-H], 6.95, 7.10 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 8.9 Hz, 8 H, Ar-H], 6.96, 7.11 [AA'BB'-Spektrum, J_{eff} = 9.2 Hz, 8 H, Ar-H].
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ = 30.80, 30.91, 30.98, 41.79, 41.88, 91.08, 91.21, 91.27, 94.23, 115.69, 115.79, 116.02, 117.69, 127.64, 127.75, 127.80, 127.82, 144.66, 144.68, 144.82, 145.39, 154.62, 154.89, 154.92.

MS (70 eV):

m/z (%) = 960 (2) [(C₁₆H₁₆O₂)₄], 722 (12), 721 (37), 720 (74) [(C₁₆H₁₆O₂)₃], 707 (13), 706 (44), 705 (87) [(C₁₆H₁₆O₂)₃ - CH₃], 493 (7), 492 (6), 481 (16), 480 (47) [(C₁₆H₁₆O₂)₂], 477 (11), 467 (7), 466 (33), 465 (100) [(C₁₆H₁₆O₂)₂ - CH₃], 241 (12) [C₁₆H₁₇O₂], 225 (8), 211 (6), 195 (6), 194 (6), 179 (6), 178 (5), 165 (6), 147 (10), 135 (36), 119 (5), 118 (7), 107 (7).

Im FAB-Massenspektrum sind zusätzlich die Peaks der Polymereinheiten (240)_n für n = 5, 6, 7 und 8 zu erkennen, die jedoch solch geringe Intensitäten aufweisen, dass sie der Rechner nicht auflistet.

Für eine Masse von 480 u wurde aus dem Massenspektrum von **61** ein eigenes Spektrum separiert:

m/z (%) = 481 (14) [M⁺+1], 480 (43) [M⁺], 467 (6), 466 (30), 465 (100) [M⁺ - CH₃], 135 (4).

(C₁₆H₁₆O₂)_n (240.3)_n:

Ber. C 79.97, H 6.71;

Gef. C 80.09, H 6.68.

Die Ergebnisse der GPC-Messungen finden sich gesondert im Anhang.

28.4 Darstellung von **62** aus 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan

Wie in 28.3 beschrieben, werden 0.161 g (0.750 mmol) 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-ethan mit 20 ml 2 proz. Kaliumhydroxidlösung, 1.30 ml 40 proz. Tetra-*n*-butylammoniumhydroxidlösung und 20 ml Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein farbloses Pulver. Zur Reinigung löst man das Produkt in Dichlormethan, filtriert heiß und fällt die gewünschte Substanz mit Methanol. Diese wird abgesaugt und im Feinvakuum getrocknet.

Ausb.

148 mg (87 %) farbloses Pulver.

Schmp.	168 °C.
R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1)	= 0.93.
UV/Vis (CHCl₃):	λ_{\max} = 275 nm, 282.
Fluoreszenz	
(CHCl₃, $\lambda_{\text{excit.}}$ = 275 nm):	λ_{\max} = 358 nm.
IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3436 cm ⁻¹ (m), 3034 (m), 2963 (m), 2928 (m), 2901 (m), 2872 (m), 2042 (w), 1888 (w), 1608 (m), 1585 (m), 1507 (s), 1453 (w), 1413 (w), 1374 (w), 1316 (m), 1210 (s), 1175 (s), 1141 (m), 1118 (w), 1010 (s), 831 (s), 804 (m), 749 (w), 662 (w), 636 (w), 615 (w), 579 (m), 549 (m).
IR (Nujol):	$\tilde{\nu}$ = 2923 cm ⁻¹ (s), 2853 (s), 2725 (m), 2673 (m), 1658 (w), 1606 (w), 1584 (w), 1463 (s), 1377 (m), 1304 (m), 1209 (m), 1170 (m), 1010 (m), 974 (m), 830 (w), 722 (m), 548 (w).
¹H-NMR (CDCl₃):	δ = 1.55 [s, 3 H, CH ₃], 4.03 [q, J = 7.1 Hz, 1 H, CH], 5.62 [s, 2 H, O-CH ₂ -O], 6.97, 7.08 [AA'BB'-System, J_{eff} = 8.7 Hz, 8 H, Ar-H]. δ = 1.53 [s, 3 H, CH ₃], 4.03 [q, J = 7.1 Hz, 1 H, CH], 5.63 [s, 2 H, O-CH ₂ -O], 6.98, 7.09 [AA'BB'-System, J_{eff} = 8.8 Hz, 8 H, Ar-H].
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ = 22.14 (CH ₃), 43.24, 91.36 (O-CH ₂ -O), 116.31, 128.50, 140.50, 155.22.
MS (70 eV):	m/z (%) = 679 (18), 678 (58) [(C ₁₅ H ₁₄ O ₂) ₃], 664 (8), 663 (25) [(C ₁₅ H ₁₄ O ₂) ₃ - CH ₃], 465 (13), 464 (13), 454 (5), 453 (22), 452 (100) [(C ₁₅ H ₁₄ O ₂) ₂], 449 (8), 438 (18), 437 (74)

$[(C_{15}H_{14}O_2)_2 - CH_3]$, 345 (5), 333 (6), 241 (6), 239 (9), 228 (6), 227 (30) $[C_{15}H_{15}O_2]$, 226 (13), 225 (18), 224 (5), 213 (8), 211 (12), 209 (6), 207 (18), 199 (14), 197 (14), 196 (7), 195 (8), 181 (13), 180 (9), 179 (7), 178 (7), 167 (14), 166 (9), 165 (21), 153 (12), 152 (6), 149 (6), 135 (7), 133 (20), 121 (59), 119 (6), 107 (16), 105 (7), 104 (12).

Das FAB-Massenspektrum brachte keine zusätzliche Information.

$(C_{15}H_{14}O_2)_n$ (226.3)_n: Ber. C 79.62, H 6.24;
Gef. C 79.83, H 6.24.

Die Ergebnisse der GPC-Messungen finden sich gesondert im Anhang.

28.5 Darstellung von 63 aus Bis(4-hydroxyphenyl)-methan

Wie in 28.3 beschrieben, werden 0.15 g (0.75 mmol) Bis(4-hydroxyphenyl)-methan mit 20 ml 2 proz. Kaliumhydroxidlösung, 1.3 ml 40 proz. Tetra-*n*-butylammoniumhydroxidlösung und 20 ml Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein farbloses Pulver. Zur Reinigung löst man das Produkt in Dichlormethan, filtriert heiß und fällt die gewünschte Substanz mit Methanol. Diese wird abgesaugt und im Feinvakuum getrocknet.

Ausb. 0.13 g (82 %).

Schmp. 153 – 154 °C.

R_f (Kieselgel, $CHCl_3$ /EtOH 7:1) = 0.93.

UV/Vis ($CHCl_3$): λ_{max} = 275 nm, 282.

Fluoreszenz

(CHCl₃, $\lambda_{\text{excit.}} = 275 \text{ nm}$): $\lambda_{\text{max}} = 358 \text{ nm}$.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436 \text{ cm}^{-1}$ (m), 3032 (m), 2901 (m), 1895 (w), 1609 (m), 1586 (m), 1507 (s), 1436 (w), 1413 (m), 1312 (m), 1210 (s), 1173 (s), 1140 (m), 1104 (m), 1011 (s), 912 (w), 855 (m), 809 (m), 760 (w), 637 (w), 613 (w), 570 (m), 515 (w).

IR (Nujol): $\tilde{\nu} = 3293 \text{ cm}^{-1}$ (m, br), 2922 (s), 2854 (s), 2726 (m), 1898 (w), 1739 (m), 1607 (m), 1585 (w), 1505 (m), 1464 (s), 1415 (m), 1377 (m), 1308 (m), 1208 (m), 1171 (m), 1139 (m), 1094 (m), 995 (m), 857 (w), 807 (m), 771 (w), 722 (m), 636 (w), 612 (w), 570 (w), 510 (w), 480 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3.83, 3.85, 3.86$ [s, 2 H, CH₂], 5.64, 5.65, 5.69 [s, 2 H, O-CH₂-O], 6.68, 6.86 [AA'BB'-System, $J_{\text{eff}} = 8.8 \text{ Hz}$, 8 H, Ar-H], 6.94, 7.04 [AA'BB'-System, $J_{\text{eff}} = 8.8 \text{ Hz}$, 8 H, Ar-H], 6.98, 7.05 [AA'BB'-System, $J_{\text{eff}} = 8.8 \text{ Hz}$, 8 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 39.84, 40.16, 40.23, 40.30, 91.03$ (O-CH₂-O), 91.36, 95.10, 116.48, 116.56, 118.50, 118.51, 118.52, 129.68, 129.73, 129.77, 129.78, 129.81, 135.23, 135.28, 135.29, 135.43, 135.76, 154.96, 155.24, 155.26, 155.80.

MS (70 eV): m/z (%) = 848 (4) [(C₁₄H₁₂O₂)₄], 638 (10), 637 (36), 636 (83) [(C₁₄H₁₂O₂)₃], 530 (4), 438 (7), 437 (17), 436 (15), 426 (6), 425 (29), 424 (100) [(C₁₄H₁₂O₂)₂], 423 (11), 331 (7), 318 (8), 317 (5), 227 (6), 225 (11), 213 (20) [C₁₄H₁₃O₂], 212 (19), 211 (8), 199 (9), 197 (6), 195 (5), 183 (9), 182 (8), 181 (6), 166 (9), 165 (21), 154 (7), 153 (11), 152 (5), 121 (5), 107 (15).

Im FAB-Massenspektrum sind zusätzlich die Peaks der Polymereinheiten $(212)_n$ für $n = 5, 6$ und 7 zu erkennen, die jedoch solch geringe Intensitäten aufweisen, dass sie der Rechner nicht auflistet.

Für eine Masse von 424 u wurde aus dem Massenspektrum von **63** ein eigenes Spektrum separiert:

m/z (%) = 425 (28) $[M^++1]$, 424 (100) $[M^+]$, 225 (6), 213 (10), 212 (9), 165 (14), 153 (6), 107 (6).

$(C_{14}H_{12}O_2)_n$ (212.2)_n:

Ber. C 79.23, H 5.70;

Gef. C 79.16, H 5.76.

Die Ergebnisse der GPC-Messungen finden sich gesondert im Anhang.

29. Umsetzungen von Östrogenen mit Dichlormethan

29.1 Darstellung von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**)

Wie in 28.3 beschrieben, werden 0.204 g (0.750 mmol) 17β -Östradiol mit 20 ml 2 proz. Kaliumhydroxidlösung, 1.30 ml 40 proz. Tetra-*n*-butylammonium-hydroxidlösung und 20 ml Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man Bis-(1,3,5(10)-estratrien-17 β -ol-3-oxy)-methan (**64**) als farbloses Pulver. Zur Reinigung löst man das Produkt in Dichlormethan, filtriert heiß und fällt die gewünschte Substanz mit Methanol. Das farblose, watteartige Produkt wird abgesaugt und im Feinvakuum getrocknet.

Ausb. 0.415 g (97%).

Schmp. $121 - 123$ °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.52.

UV/Vis (CHCl₃): $\lambda_{\max} = 277 \text{ nm}, 284.$

Fluoreszenz

(CHCl₃, $\lambda_{\text{excit.}} = 277 \text{ nm}$): $\lambda_{\max} = 360 \text{ nm}.$

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3436 \text{ cm}^{-1}$ (s), 2925 (s), 2868 (m), 1609 (m), 1578 (w), 1497 (s), 1472 (w), 1447 (w), 1434 (w), 1409 (w), 1381 (w), 1339 (w), 1280 (m), 1248 (m), 1226 (m), 1180 (w), 1164 (m), 1132 (m), 1116 (m), 1100 (m), 1075 (m), 1055 (s), 1018 (s), 963 (w), 912 (w), 897 (w), 873 (w), 818 (w), 784 (w), 570 (m), 448 (w).

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.77$ [s, 6 H, 2 CH₃], 1.15 – 1.54 [m, 14 H], 1.66 – 1.73 [m, 2 H], 1.84 – 1.90 [m, 2 H], 1.92 – 1.97 [m, 2 H], 2.07 – 2.21 [m, 4 H], 2.28 – 2.34 [m, 2 H], 2.83 – 2.86 [m, 4 H], 3.72 [t, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H], 5.65 [s, 2 H, O-CH₂-O], 6.83 [m_c, 2 H, Ar-H], 6.88 [d, $J = 8.6 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-H], 7.20 [d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H, Ar-H].

¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 11.02, 23.11, 26.27, 27.18, 29.72, 30.60, 36.71, 38.76, 43.24, 44.00, 50.08, 81.89, 91.52$ (O-CH₂-O), 113.92, 116.60, 126.34, 134.40, 138.11, 154.91.

Ms (70 eV): m/z (%) = 558 (5), 557 (%) [M⁺+1], 556 (65) [M⁺], 554 (6), 286 (21), 285 (100) [M⁺ - C₁₈H₂₃O₂], 284 (14), 273 (6), 272 (31), 267 (6), 255 (12), 213 (8), 172 (6), 171 (5), 160 (6), 159 (7), 157 (5), 145 (6), 143 (7), 141 (5), 133 (5), 129 (5).

C₃₇H₄₈O₄ (556.8): Ber. C 79.82, H 8.69;
Gef. C 79.73, H 8.77.

29.2 Versuch der Darstellung eines Polymers aus 17 β -Östradiol

0.20 g (0.75 mmol) 17 β -Östradiol werden mit 2.0 g Kaliumhydroxid, 0.11 ml Tricaprylmethylammoniumchlorid und 50 ml Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man ein gelbliches Harz. Dieses wird zur Reinigung in Dichlormethan/EtOH (100:1) gelöst und auf das Chromatotron aufgetragen. Aus der erhaltenen Lösung fällt man mit Methanol eine farblose Substanz, die nach der Abfiltration im Feinvakuum getrocknet wird. Die analytischen Daten weisen die so gewonnene Verbindung als das Östradiol-„Dimere“ (**64**) aus.

29.3 Darstellung von Bis(1,3,5(10)-estratrien-17-on-3-oxy)-methan (**65**)

Wie in 28.3 beschrieben, werden 0.20 g (0.75 mmol) Östron mit 20 ml 2 proz. Kaliumhydroxidlösung, 1.3 ml 40 proz. Tetra-*n*-butylammonium-hydroxidlösung und 20 ml Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man Bis-(1,3,5(10)-estratrien-17-on-3-oxy)-methan (**65**) als farbloses Pulver. Zur Reinigung löst man das Produkt in Dichlormethan, filtriert heiß und fällt die gewünschte Substanz mit Methanol. Diese wird abgesaugt und im Feinvakuum getrocknet.

Ausb. 0.39 g (94 %) farblose Kristalle.

Schmp. 167 – 168 °C.

R_f (Kieselgel, CHCl₃/EtOH 7:1) = 0.81.

UV/Vis (CHCl₃): λ_{\max} = 276 nm, 284.

Fluoreszenz

(CHCl₃, $\lambda_{\text{excit.}}$ = 276 nm): λ_{\max} = 360 nm.

IR (KBr):	$\tilde{\nu}$ = 3455 cm ⁻¹ (m), 2929 (s), 2861 (m), 1740 (s), 1608 (m), 1577 (m), 1497 (s), 1472 (m), 1454 (m), 1435 (m), 1407 (m), 1373 (m), 1357 (w), 1340 (w), 1306 (w), 1278 (m), 1225 (s), 1187 (m), 1165 (m), 1131 (m), 1113 (m), 1100 (m), 1083 (m), 1054 (s), 1020 (s), 1007 (s), 966 (w), 944 (w), 927 (w), 907 (w), 892 (w), 870 (m), 844 (w), 819 (m), 783 (w), 717 (w), 707 (w), 636 (w), 580 (w), 491 (w), 445 (w).
¹H-NMR (CDCl₃):	δ = 0.91 [s, 6 H, 2 CH ₃], 1.40 – 1.62 [m, 12 H], 1.95 – 2.51 [m, 14 H], 2.89 [m _c , 4 H], 5.66 [s, 2 H, O-CH ₂ -O], 6.85 [m _c , 2 H, Ar-H], 6.90 [d, J = 8.4 Hz, 2 H, Ar-H], 7.21 [d, J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-H].
¹³C-NMR (CDCl₃):	δ = 13.8, 21.6, 25.9, 26.5, 29.6, 31.6, 35.9, 38.3, 44.0, 48.0, 50.4, 91.4 (O-CH ₂ -O), 114.1, 116.6, 126.4, 133.8, 137.9, 155.0,
MS (70 eV):	m/z (%) = 554 (8), 553 (42) [M ⁺ +1], 552 (100) [M ⁺], 550 (5), 284 (22), 283 (98) [M ⁺ - C ₁₈ H ₂₁ O ₂], 270 (11), 253 (11), 97 (5).
C₃₇H₄₄O₄ (552.8):	Ber. C 80.40, H 8.02; Gef. C 80.15, H 7.83.

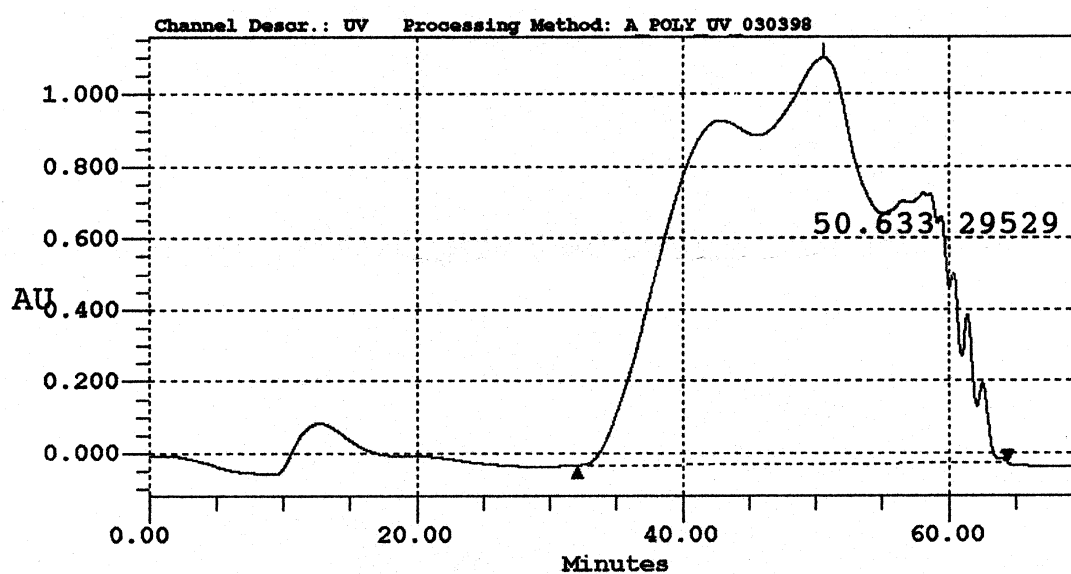
30. Anhang

Im Anhang sind die Original-Gelpermeationschromatogramme der Polymere aus Teil 3 abgebildet. Die Messungen wurden allesamt im Arbeitskreis von Prof. Dr.-Ing. O. Nuyken an der TU München durchgeführt^[115].

Eingesetzt wurde ein WATERS GPC (486 UV-Detektor, 410 RI-Detektor), unter Verwendung von WATERS Ultrastyrge[®] Chromatographiesäulen (7 μm 100 Å und 500 Å), Chloroform als Eluent.

30.1 Gelpermeationschromatogramme des Polymers 59 aus *trans*-Diethylstilbestrol

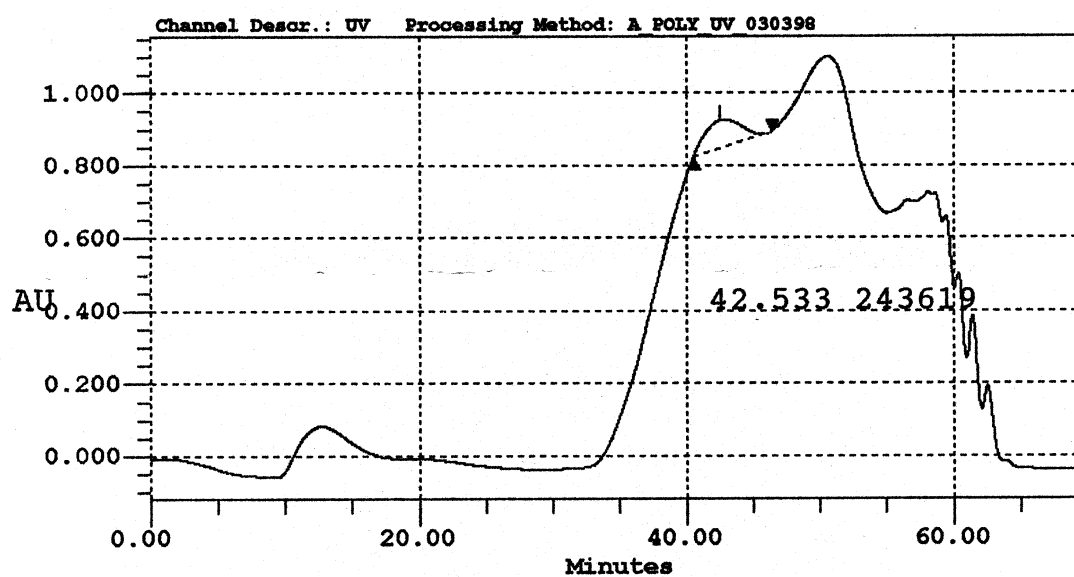
30.1.1 Gesamtchromatogramm



Probe	Detektor	M _n (Daltons)	M _w (Daltons)	M _z (Daltons)	M _p (Daltons)	PDI
59	UV	9103	173163	639112	29529	19.022

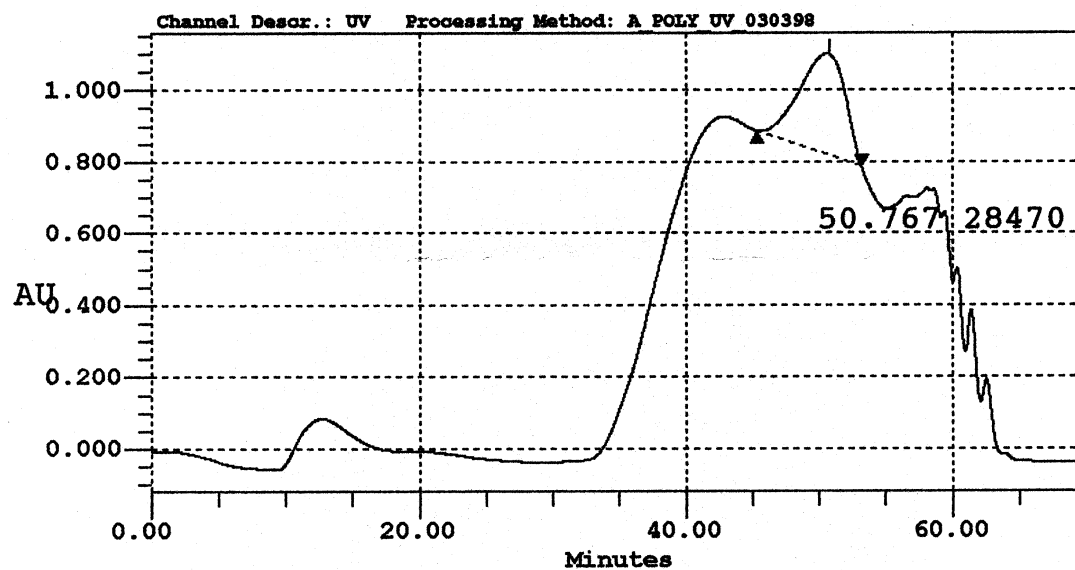
Aus dem Chromatogramm ergibt sich eine polymodale Verteilung. Diese gibt Grund zu der Annahme, dass sich der Gesamtpeak der Probe aus drei Teilpeaks zusammensetzt. Die folgenden Chromatogramme zeigen die Auswertung dieser Teilpeaks.

30.1.2 Auswertung des ersten Teilpeaks



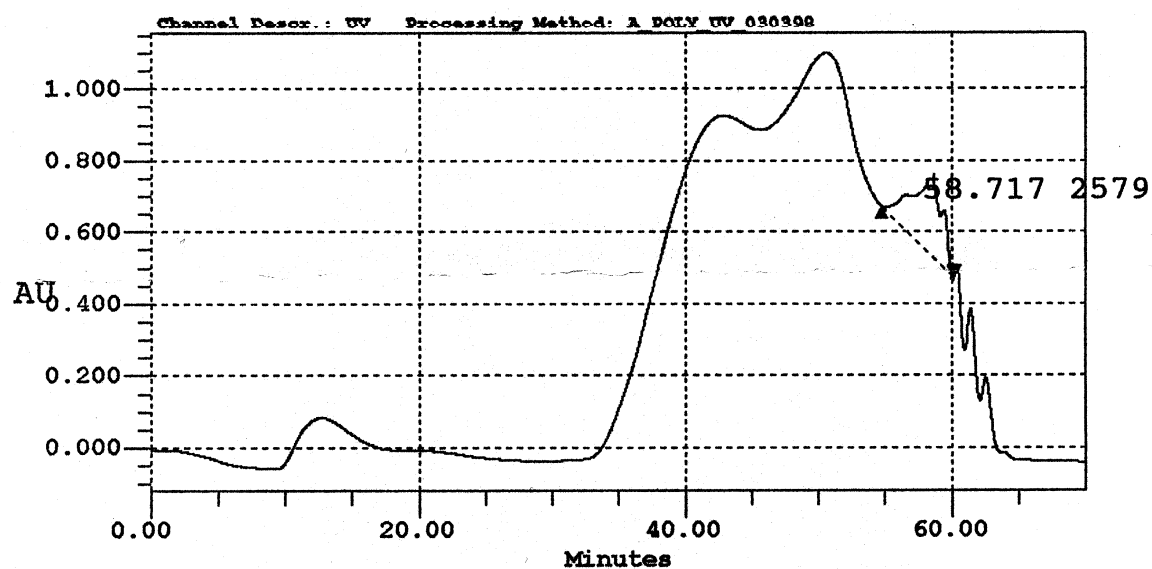
Probe	Detektor	M_n (Daltons)	M_w (Daltons)	M_z (Daltons)	M_p (Daltons)	PDI
59	UV	218442	235868	252840	243619	1.080

30.1.3 Auswertung des zweiten Teilpeaks



Probe	Detektor	M_n (Daltons)	M_w (Daltons)	M_z (Daltons)	M_p (Daltons)	PDI
59	UV	31145	36509	43361	28470	1.172

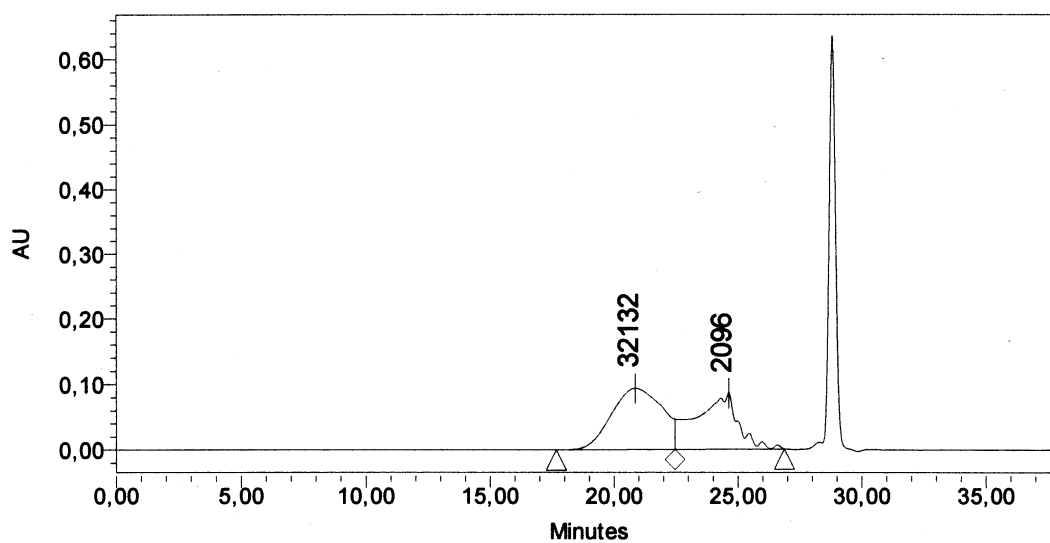
30.1.4 Auswertung des dritten Teilpeaks



Probe	Detektor	M_n (Daltons)	M_w (Daltons)	M_z (Daltons)	M_p (Daltons)	PDI
59	UV	3058	3502	4044	2579	1.145

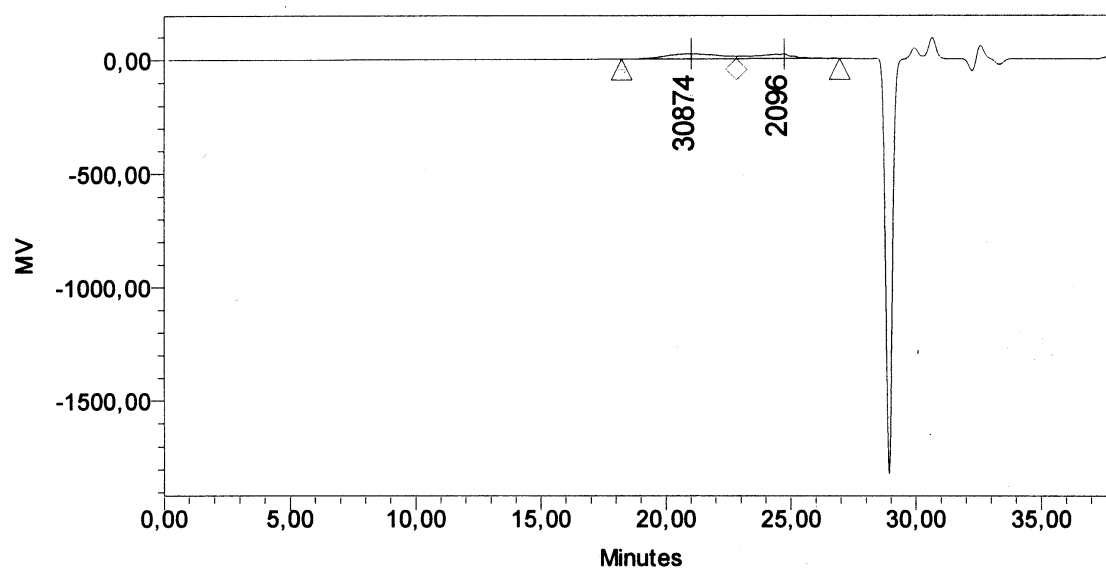
30.2 Gelpermeationschromatogramme des Polymers 60 aus *meso*-Hexestrol

30.2.1 Chromatogramm mit UV-Detektor



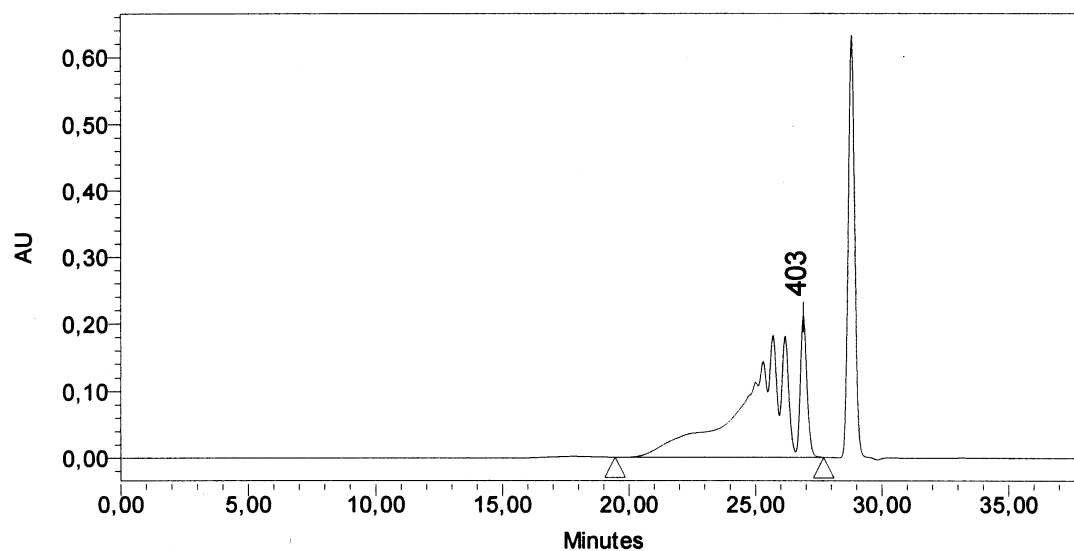
Probe	Teilpeak	Detektor	M_n (Daltons)	M_w (Daltons)	M_p (Daltons)	PDI
60	1	UV	26074	37376	32132	1.43
60	2	UV	2596	3867	2096	1.49

30.2.2 Chromatogramm mit RI-Detektor

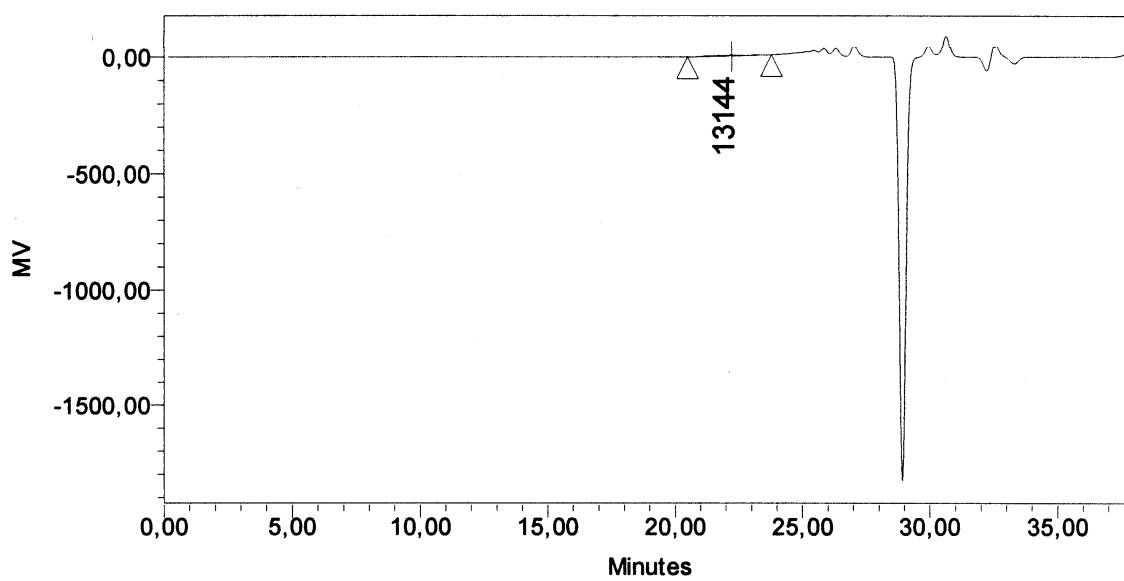


Probe	Teilpeak	Detektor	M_n (Daltons)	M_w (Daltons)	M_p (Daltons)	PDI
60	1	RI	23867	35795	30874	1.50
60	2	RI	2727	3543	2096	1.30

30.3 Gelpermeationschromatogramme von Verbindung 61



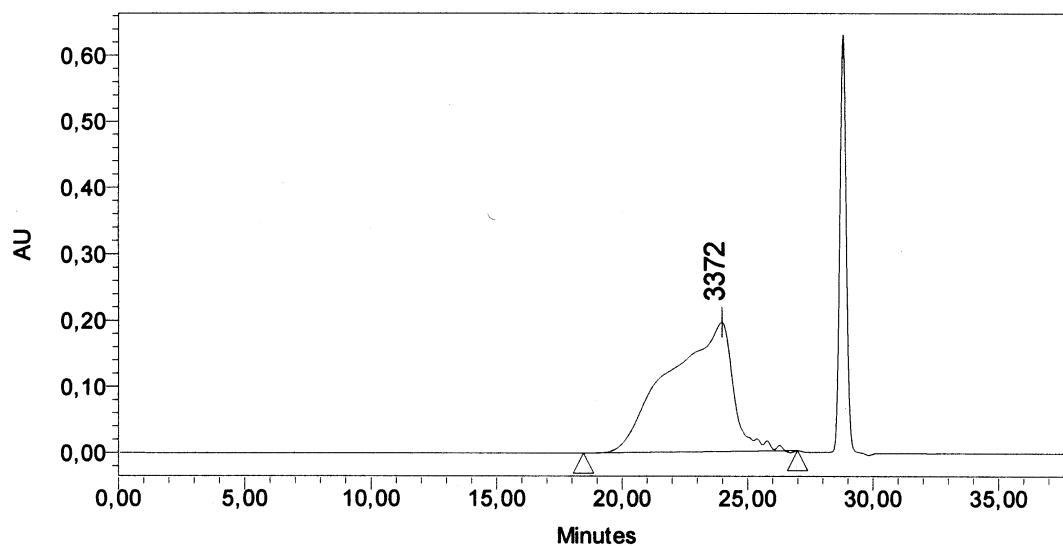
Probe : **61** UV-Detektor



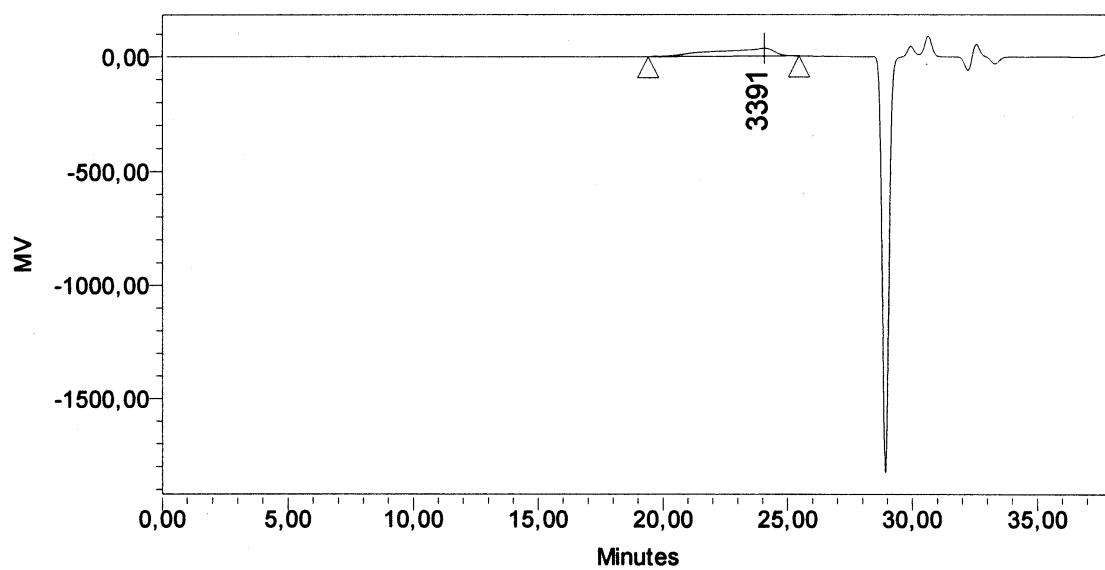
Probe: **61** RI-Detektor

Probe	Detektor	M_n (Daltons)	M_w (Daltons)	M_p (Daltons)	PDI
61	UV	1086	3556	403	3.27
61	RI	13254	14880	13144	1.12

30.4 Gelpermeationschromatogramme von Verbindung 62



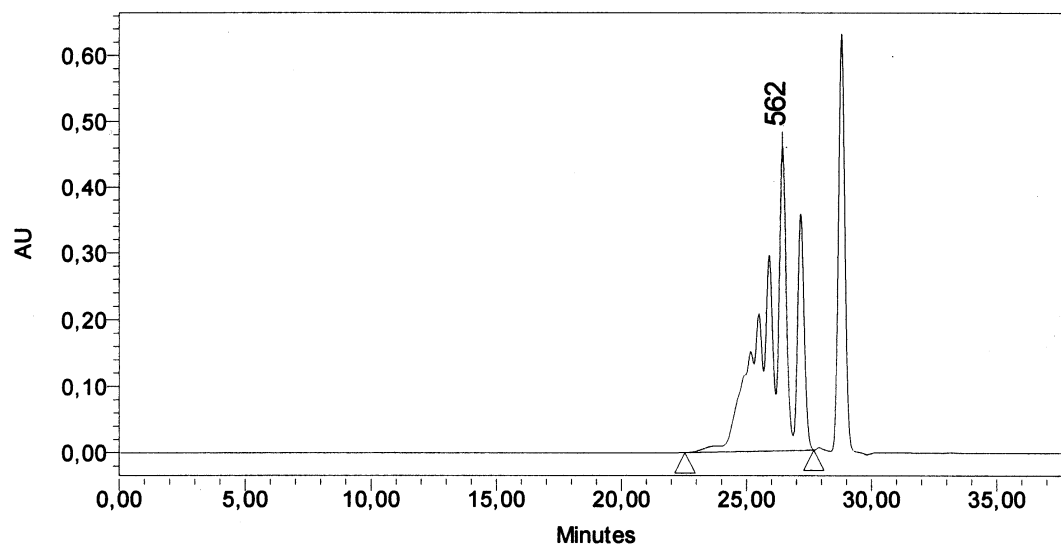
Probe: **62** UV-Detektor



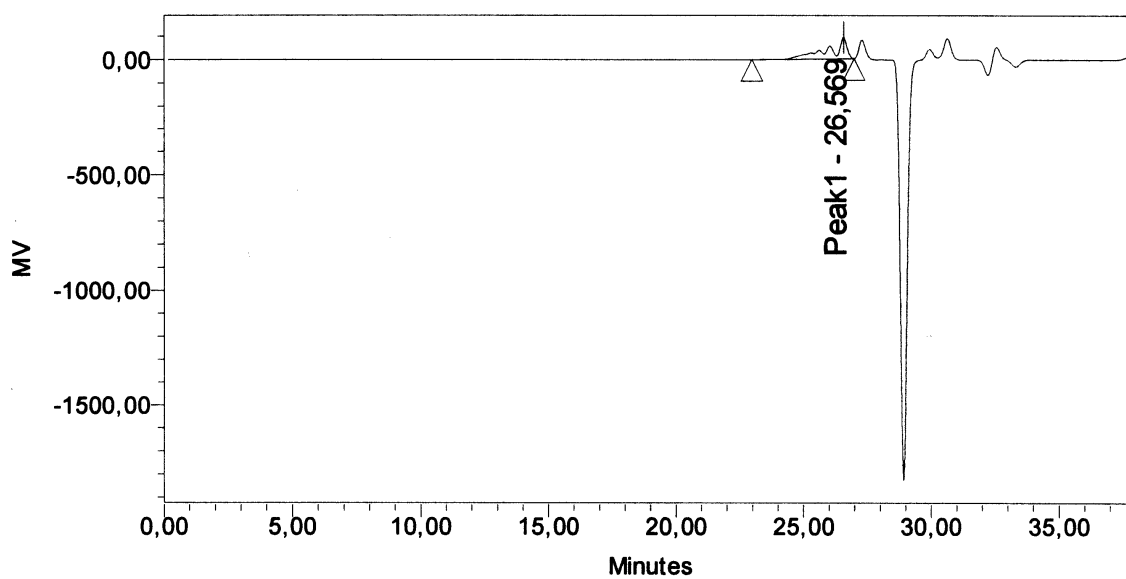
Probe: **62** RI-Detektor

Probe	Detektor	M_n (Daltons)	M_w (Daltons)	M_p (Daltons)	PDI
62	UV	5202	11561	3372	2.22
62	RI	6052	11831	3391	1.95

30.5 Gelpermeationschromatogramme von Verbindung 63



Probe: **63** UV-Detektor



Probe: **63** RI-Detektor

Probe	Detektor	M_n (Daltons)	M_w (Daltons)	M_p (Daltons)	PDI
63	UV	783	1039	562	1.33
63	RI	1399	1491	--	1.07

31. Literaturverzeichnis

- [1] M. Seifert, S. Haindl, B. Hock, *Anal. Chim. Acta* **1999**, 386, 191-199.
- [2] T. Colborn, D. Dumanoski, J.P. Myers, *Die bedrohte Zukunft. Gefährden wir unsere Fruchtbarkeit und Überlebensfähigkeit?* Droemer Knaur, München **1996**.
- [3] C. Broley, *Audubon Magazine* **1952**, 60, 162– 168.
- [4] M. Gilbertson, T. Kubiak, J. Ludwig, G. Fox, *J. Tox. Environ. Health* **1991**, 33, 455–520.
- [5] L. Gauillette, T. Gross, A. Rooney, H. Percival, *Environ. Health Perspect.* **1995**, 103, 31–36.
- [6] A. Woodward, H. Percival, M. Jennings, C. Moore, *Florida Science* **1993**, 56, 52–63.
- [7] J.P. Sumpter, S. Jobling, *Environ. Health Perspect.* **1995**, 103, 173–178.
- [8] T. Colborn, D. Dumanoski, J.P. Myers, *Environment* **1996**, 3, 42–49.
- [9] W. Thierfelder, W.H. Mehnert, D. Laußmann, D. Arndt, H.H. Reineke, *Bundesgesundheitsbl.* **1995**, 9, 338–341.
- [10] E. Carlsen, A. Giwercman, N. Keiding, N.E. Skakkebaek, *Environ. Health Perspect.* **1995**, 103, 137–139.
- [11] N. Skakkebaek, *Adv. Exp. Med. Biol.* **1998**, 444, 1–4.
- [12] A. Herbst, H. Ulfelder, D. Postkanzer, *N. Engl. J. Med.* **1971**, 284, 878–881.
- [13] W. Gill, F. B. Schumacher, M. Bibbo, F. Straus, *J. Urology* **1979**, 122, 36–39.
- [14] R. Newbold, *Environ. Health Perspect.* **1995**, 103, 83–87.
- [15] R.J. Kavlock, G.P. Daston, C. DeRosa, P. Fenner-Crisp, L.E. Gray, S. Kaattari, G. Lucier, M. Luster, M.J. Mac, C. Maczka, R. Miller, J. Moore, R. Rolland, G. Scott, D.M. Sheehan, T. Sinks, H.A. Tilson, *Environ. Health Perspect.* **1996**, 104, 715–740.
- [16] A.L. Murkies, G. Wilcox, S. Davis, *J. Clin. Endo. Metab.* **1998**, 83, 297–303.
- [17] A. Soto, C. Sonnenschein, K.L. Chung, M.F. Fernandez, N. Olea, F.O. Serrano, *Environ. Health Perspect.* **1995**, 103, 113-122.
- [18] A.V. Krishnan, P. Stathis, S.F. Permuth, L. Tokes, D. Feldman, *Endocrinology* **1993**, 132, 2279-2286.

- [19] A. Soto, H. Justicia, J.W. Wray, C. Sonnenschein, *Environ. Health Perspect.* **1991**, 92, 167-173.
- [20] M. Gülden, T. Turan, H. Seibert, *Substanzen mit endokriner Wirkung in Oberflächengewässern, Texte des Umweltbundesamtes*, Umweltbundesamt, Berlin **1997**.
- [21] K.C. Westerlind, T.J. Wronski, E.L. Ritman, Z.-P. Luo, K.-N. An, N.H. Bell, R.T. Turner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 4199-4204.
- [22] S. Migliaccio, R.R. Newbold, J.A. McLachlan, K.S. Korach, *Environ. Health Perspect.* **1995**, 103, 95-97.
- [23] J.F. Savouret, A. Bailly, M. Misrahi, *EMBO J.* **1991**, 10, 1875-1883.
- [24] C.J. Newton, R. Buric, T. Trapp, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* **1994**, 48, 481-486.
- [25] S. Green, P. Walter, V. Kumar, A. Krust, J. M. Bornert, P. Argos, P. Chambon, *Nature* **1986**, 320, 134-139.
- [26] M. Seifert, *Dissertation*, TU München **1999**.
- [27] J. Clark, *Reproductive and developmental toxicology*, (Ed: K. Korach) Marcel Dekker, New York **1998**, 259- 275.
- [28] B. Hammond, B.S. Katzenellenbogen, N. Kranthammer, J. McConnell, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1979**, 76, 6641-6652.
- [29] D.M. Klotz, B.S. Beckman, S.M. Hill, J.A. McLachlan, M.R. Walters, S.F. Arnold, *Environ. Health Perspect.* **1996**, 104, 1084-1089.
- [30] A. Soto, C. Michaelson, N. Prechtel, B. Weill, C. Sonnenschein, *Adv. Exp. Med. Biol.* **1998**, 444, 9-28.
- [31] E. Allen, A.E. Doisy, *J. Am. Med. Assoc.* **1923**, 81, 819-825.
- [32] E. von Angerer, N. Knebel, M. Kager, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2635-2640.
- [33] R. Bolger, T.E. Wiese, K. Ervin, W. Checovich, *Environ. Health Perspect.* **1998**, 106, 551-557.
- [34] B.J. Cheskis, S. Karathanasis, C.R. Lyttle, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 11384-11391.
- [35] S.G. Korenman, *J. Clin. Endo. Metab.* **1968**, 28, 127-130.
- [36] G. Abraham, D. Tulchinsky, S.G. Korenman, *Biochem. Med.* **1970**, 3, 365-368.
- [37] G.G.J.M. Kuiper, B. Carlsson, K. Grandien, E. Enmark, J. Häggblad, S. Nilsson, J.-A. Gustafson, *Endocrinology* **1997**, 138, 863-870.
- [38] M.G. Weller, *Dissertation*, TU München **1992**.
- [39] H. Langhals, *unveröffentlichter Forschungsbericht*, LMU München **1997**.

- [40] B. Charasse, *Diplomarbeit*, LMU München **1997**.
- [41] H.J. Johnson, Jr., S.F. Cernosek, Jr., R.M. Gutierrez-Cernosek, *J. Lab. Compds and Radiopharmaceuticals* **1979**, XVI, 3, 501-506.
- [42] E.V. Economou, E. Livaniou, G.P. Evangelatos, D.S. Ithakissios, *Steroids* **1992**, 57, 27-31.
- [43] M. Seifert, *unveröffentlichte Ergebnisse*, TU München **1998-1999**.
- [44] T. Oda, T. Murai, Y. Sato, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, 36, 1534-1539.
- [45] V.W. Winkler, M.A. Nyman, R.S. Egan, *Steroids* **1971**, 17, 197-207.
- [46] J.A. Katzenellenbogen, H.N. Myers, H.J. Johnson, Jr., *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3525-3533.
- [47] H. Junek, G. Pampouchidis, H. Rauch-Puntigam, *Monatsh. Chem.* **1973**, 104, 1077-1089.
- [48] J. Alvarez-Builla, J.J. Vaquero, J.L.G. Navio, J.F. Cabello, C. Sunkel, M. Fau de Casa-Juana, F. Dorrego, L. Santos, *Tetrahedron* **1990**, 46, 967-978.
- [49] M. Inouye, T. Miyake, F. Masaru, H. Nakazumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12416-12425.
- [50] S.-K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A.D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7640-7645.
- [51] J. March, *Advanced organic chemistry*, 3. Aufl., John Wiley & Sons Publication, New York **1985**, 815.
- [52] L.H. Amundsen, L.S. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 242-244.
- [53] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**, 535-537.
- [54] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**, 475-477.
- [55] G.W. Anderson, J.E. Zimmerman, F.M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1839-1842.
- [56] P. Ulrich, L. Weil, R. Niessner, *Fresenius J. Anal. Chem.* **1992**, 343, 50-51.
- [57] M.J. Sauer, B.A. Morris, *J. Steroid Biochem.* **1987**, 26, 165-167.
- [58] H.Ogura, T. Kobayashi, K. Shimizu, K. Kawabe, K. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 49, 4745-4746.
- [59] J.V. Staros, *Biochemistry* **1982**, 21, 3950-3955.
- [60] M.G. Weller, L. Weil, R. Niessner, *Fresenius J. Anal. Chem.* **1992**, 343, 51-52.

- [61] B.F. Erlanger, F. Borek, S.M. Beiser, S. Lieberman, *J. Biol. Chem.* **1957**, 228, 713-127.
- [62] B.F. Erlanger, F. Borek, S.M. Beiser, S. Lieberman, *J. Biol. Chem.* **1959**, 234, 1090-1094.
- [63] B.F. Erlanger, *Methods in Enzymology* **1980**, 70, 84-104.
- [64] F. Borek, *J. Immunol. Meth.* **1976**, 12, 1-7.
- [65] E.C. Dawson, A.E.H.C. Denissen, B.K. Van Weeman, *Steroids* **1978**, 31, 357-366.
- [66] A.M.G. Bosch, F.C. den Hollander, G.F. Woods, *Steroids* **1974**, 23, 699-711.
- [67] P.K. Grover, W.D. Odell, *J. Steroid Biochem.* **1977**, 8, 121-126.
- [68] C. Grenot, C.-J. Cuilleron, *Steroids* **1979**, 34, 15-34.
- [69] M. Franek, K. Hruska, *J. Steroid Biochem.* **1983**, 19, 1363-1370.
- [70] V. Sica, I. Parikh, E. Nola, G.A. Puca, P. Cuatrecasas, *J. Biol. Chem.* **1973**, 248, 6543-6558.
- [71] V. Sica, F. Bresciani, *Biochemistry* **1979**, 18, 2369-2378.
- [72] R.G. Smith, M. D'Istria, N.T. Van, *Biochemistry* **1981**, 20, 5557-5565.
- [73] D.J. Lamb, S.D. Holmes, R.G. Smith, D.W. Bullock, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, 108, 1131-1135.
- [74] D.E. Means, R.E. Feeney, *Bioconjugate Chem.* **1990**, 3, 2-12.
- [75] M. Brinkley, , *Bioconjugate Chem.* **1992**, 3, 2-13.
- [76] A.N. Glazer, R.J. Delange, D.S. Sigman, *Chemical Modification of Proteins: Selected Methods and Analytical Procedures*, T.S. Work, E. Work, (Eds.), Elsevier, Amsterdam **1975**.
- [77] S. Muller, *Synthetic Polypeptids as Antigens*, R.H. Burdon, P.H. van Knippenberg, (Eds.), Elsevier, Amsterdam **1988**, 95-130.
- [78] S. Saulich, *Dissertation*, LMU München **1997**.
- [79] C. Aubert, J. Fünfschilling, J. Zschokke-Gränacher, H. Langhals, *Z. Analyt. Chem.* **1985**, 320, 361-364.
- [80] H.Langhals, W. Jona, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 847-851.
- [81] F. Süßmeier, H. Langhals, *Eur. J. Org. Chem.*, in press.
- [82] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**, 446.
- [83] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**, 442.

- [84] M. Speckbacher, *Dissertation* LMU München **2000**.
- [85] E. Selbertinger, *Dissertation* LMU München **1995**.
- [86] H. Bastani-Oskoui, *Dissertation* LMU München **1996**.
- [87] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart · New York **1995**, 240-241.
- [88] E. Vowinkel, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 16-22.
- [89] W. Steglich, G. Höfle, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 1001.
- [90] A. Hassner, V. Alexanian, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4475-4478.
- [91] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557.
- [92] B. Neises, W. Steglich, *Org. Synth.* **1984**, *63*, 183-187.
- [93] Ch. Wagner, *Dissertation in Vorbereitung*, LMU München.
- [94] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**, 462-463.
- [95] Autorenkollektiv, *Organikum*, 20. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, Leipzig **1996**, 451.
- [96] C.M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195-199.
- [97] K. Holmberg, B. Hansen, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *27*, 2303-2306.
- [98] M.S. Chiles, P.C. Reeves, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3367-3370.
- [99] J. Dockx, *Synthesis* **1973**, 441-456.
- [100] E.V. Dehmloew, *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 187-196.
- [101] A. McKillop, J.-C. Fiaud, R.P. Hug, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1379-1382.
- [102] A.W. Herriott, *Synthesis* **1975**, 447-448.
- [103] S.L. Regen, A. Nigam, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 875-879.
- [104] Y.H.N. Kato, Y. Kakamu, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2246-2250.
- [105] H. Taniguchi, E. Nomura, *Chem. Lett.* **1988**, 1773-1776.
- [106] K.N. Campbell, P.F. Hopper, B.K. Campbell, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1736-1741.
- [107] W.H. Perkin, Jr., R. Robinson, F. Thomas, *J. Chem. Soc.* **1909**, *95*, 1977-1984.
- [108] B.N. Ghosh, *J. Chem. Soc.* **1915**, *107*, 1597-1605.
- [109] W. Bonthron, J.W. Cornforth, *J. Chem. Soc.* **1969**, 1202-1204.
- [110] E.V. Dehmloew, J. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *2*, 95-96.
- [111] H. Hopf, R. Utermöhlen, P.G. Jones, J.-P. Desvergne, H. Bouas-Laurent, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5509-5517.
- [112] A.P. Bashall, J.F. Collins, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *40*, 3489-3490.

- [113] A.W. Herriott, D. Picker, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 44, 4521-4524.
- [114] C.M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3613-3617.
- [115] M. Schäfer, *unveröffentlichte Ergebnisse*, TU München **2000**.
- [116] E.L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, 245-248, Verlag Chemie **1966**.
- [117] R.M. Beesley, C.K. Ingold, J.F. Thorpe, *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080-1106.
- [118] C.K. Ingold, *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 305-329.
- [119] A. Lüttringhaus, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1939**, 72, 887-896.
- [120] P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1368-1373.
- [121] P. Friedman, P. Allen, Jr., *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 780-784.
- [122] R. Kohlhaas, A. Lüttringhaus, *Ber. dtsh. Chem. Ges.* **1939**, 72, 897-913.
- [123] R. Kohlhaas, *Chem. Ber.* **1950**, 83, 145-153.
- [124] N.L. Allinger, V. Zalkow, *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 701-704.
- [125] Model 7924T, Harrison Research, 840 Moana Court, Palo Alto, CA 94306, USA, (U.S. patent no. 4139458) (URL: <http://pw1.netcom.com/ithres/harrisonresearch.html>).
- [126] H. Langhals, J. Karolin, L.B.-Å. Johansson, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1998**, 94, 2919-2922.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ursula Maria Bitterer, geb. Krengowski
Geburtstag und Geburtsort	10.07.1954 in Schwabmünchen
Familienstand	verheiratet, zwei Kinder
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1960 – 1965	Volksschule St. Michael Schwabmünchen
1965 – 1974	Maria-Theresia-Gymnasium Augsburg; Abschluss: Abitur

Studium

11/74 - 11/79	Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
01/80 – 09/80	Diplomarbeit bei Prof. Dr. R. Grashey Thema: Einige Wege zu 1.4-Dihydro-1.2.4.5-tetrazin-3-thionen und 4-Amino-1.2.4-triazolium-3-thiolaten

Promotion

02/97 – 02/01	Dissertation an der Ludwig-Maximilians-Universität München bei Prof. Dr. H. Langhals Thema: Die Synthese von Referenzsubstanzen für die wirkungsbezogene Analytik von Östrogenen in der Umwelt
---------------	---

Berufserfahrung

05/93 – 01/97	Chemiedozentin am Rudolf-Diesel-Technikum in Augsburg
09/93 – 07/97	Unterricht im Fach Chemie an der Fachoberschule Augsburg und am Telekolleg
02/97 – 03/01	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Department Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München; Betreuung des Polymer-Praktikums